

ÜBER DAS VERHALTEN DES SÄURE-BASEN-HAUSHALTES
UND DES ELEKTROLYTSTOFFWECHSELS
BEI SCHLAFMITTELINTOXIKATIONEN

GÜNTER-ULRICH HANE

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0090

Aus der II. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

Direktor: Professor Dr. med. P. Schölmerich

ÜBER DAS VERHALTEN DES SÄURE-BASEN-HAUSHALTES
UND DES ELEKTROLYTSTOFFWECHSELS
BEI SCHLAFMITTELINTOXIKATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
GÜNTER-ULRICH HANE
aus Nierstein

MAINZ 1971

Dekan:

Professor Dr. med. K.H. Bäßler

Referent:

Professor Dr. med. P. Baum

Korreferent:

Professor Dr. med. P. Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung:

11. Januar 1973



Gesamtherstellung:

DITTERS BÜRODIENST

Mainz/Heidesheim
Ruf 06132/5711

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. PHYSIOLOGIE DES SÄURE-BASEN-HAUSHALTES	
1. pH - Wert	
a) Definition	2
b) Meßprinzip	2
2. Puffersystem	
a) Hämoglobinpuffer	3
b) Bikarbonat- und Phosphatpuffer	3
c) Bedeutung der Lungen und Nieren als Regulatoren des Säure-Basen-Haushaltes	5
III. PATHOLOGIE DES SÄURE-BASEN-HAUSHALTES	
a) Entstehung verschiedener Arten von Azidose und Alkalose	7
b) Metabolische Azidose und Alkalose	9
c) Respiratorische Azidose und Alkalose	9
IV. METHODEN ZUR BESTIMMUNG DES SÄURE-BASEN- STATUS	
1. Gesamt- CO_2 , aktuelles Bikarbonat und pCO_2	11
2. Bestimmung von Standard-Bikarbonat	13
3. Der Begriff negativer-positiver Basen-Überschuß	13
4. Pufferbasen	14
5. Die Methode nach ASTRUP zur Bestimmung der Säure-Basen-Werte	15
6. Beschreibung der technischen Meßanordnung	17
V. PHYSIOLOGIE DES ELEKTROLYT- UND WASSER- HAUSHALTES	
1. Verteilung des Wassers und der Ionen im Orga- nismus	18

	Seite
2. Isotonie und Isovolämie	20
VI. PATHOLOGIE DES ELEKTROLYT- UND WASSER- HAUSHALTES	
1. Dehydration und Hyperhydration	21
2. Hypokaliämie	23
3. Hyperkaliämie	24
4. Hypocalcämie	24
5. Hypercalcämie	25
6. Beziehungen zwischen Säure-Basen-Aequilibrium und Elektrolythaushalt	25
VII. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
A) METHODE	
1. Das im Rahmen dieser Arbeit statistisch ausgewertete Krankengut	27
2. Die verwendeten klinischen Parameter	
a) Elektrolyt- und Säure-Basen-Werte	28
b) Blutdruck, Puls, Latenzzeit	28
3. a) Klassifikation der Patienten nach Schweregraden	29
b) Komplikationen: Erbrechen, Atemstörungen, Alkoholgenuß	30
4. Einteilung und Zuordnung der Schlafmittel	31
5. Statistische Auswertungsverfahren	
a) Varianzanalyse	33
b) Korrelation und Regression	34
B) ERGEBNISSE	36
C) DISKUSSION	43
VIII. ZUSAMMENFASSUNG	48
IX. ANHANG	50
Varianztabelle, Korrelationsdiagramme, Korrelationskoeffizienten - tabelle	
X. LITERATURVERZEICHNIS	61

I. EINLEITUNG

Die Entdeckung des Veronals im Jahre 1903 durch E. Fischer und v. Mehring leitete die Ära der modernen Hypnotika-Medikation ein. Im Laufe der letzten 60 Jahre entwickelte die pharmazeutische Industrie zahlreiche Derivate des Veronals mit unterschiedlicher chemischer und pharmakologischer Differenzierung, welche immer ausgedehntere Indikationsbereiche und Medikationsformen nach sich zogen. Der Verbrauch von Schlaf- und Beruhigungsmitteln hat außerordentlich stark zugenommen und erreichte bereits 1959 bzw. 1960 in den USA (180 Mill. Einwohner) insgesamt 60 000 kg (32)! Aus diesen Gründen wird verständlich, daß sowohl die provozierte als auch die akzidentelle Form der Schlafmittelintoxikation als häufigste Vergiftung in der Praxis wie in der Klinik beobachtet wird.

Überhaupt hat die Zahl der akuten Vergiftungen vor allem mit Hypnotika auf der ganzen Welt zugenommen. Sie hat inzwischen einen Anteil von 4 - 8 % der Krankenhausaufnahmen erreicht (37). Deshalb sind heute schon 5 % aller Krankenhausbetten in Form von Intensivpflegeeinheiten für die Behandlung von Intoxikationen einzuplanen (47). Nur mit Hilfe einer Intensivpflegestation wird eine erfolgreiche Therapie von Intoxikationen, deren Überlebensrate von früher 70 % jetzt dank der Maßnahmen der Intensivpflege auf 98 % angestiegen ist, möglich sein (47).

Die hauptsächlichsten Gefahren bei der Schlafmittelvergiftung gehen von der Aspiration, dem primären Kreislaufversagen, den cerebralen Schäden aus, sowie von der durch die respiratorische Depression eingeleitete Hypoxydase, welche zu Azidose, zu Störungen im Säure-Basen-Haushalt bis hin zum irreversiblen Schock führen kann. Die Behandlung und Wiederherstellung dieser Störungen der elementaren Funktionen des Organismus ist nur möglich durch den erheblichen apparativen und personellen Aufwand einer Intensivpflegestation. Deren Aufgabe ist die Überwachung und Erhaltung bzw. Wiederherstellung einer ausreichenden Zirkulation, Lungen- und Nierenfunktion, sowie eine Normalisierung des Säure-Basen und Elektrolythaushaltes, und Verhinderung von Resorption bzw. beschleunigte Elimination der Gifte.

II. PHYSIOLOGIE DES SÄURE-BASEN-HAUSHALTES

1. pH - Wert

a) Definition

Eine der wichtigsten Aufgaben des Organismus dient der Konstanterhaltung des physiologischen pH-Optimums. Der aktuelle pH-Wert einer Lösung und damit des Blutes wird definiert durch die Konzentration an Wasserstoffionen. Für den negativen Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration hat man den Ausdruck des Wasserstoffexponenten pH eingeführt.

Die Reaktion des menschlichen arteriellen Blutes liegt bei $\text{pH} = 7,38$, also ganz in der Nähe des Neutralpunktes. Nach ASTRUP (2) ergibt sich ein Mittelwert von 7,39 mit einer Schwankungsbreite von pH 7,35 bis 7,42.

Der pH-Wert des Kapillarblutes liegt zwischen dem Wert für das arterielle und venöse Blut. Kennt man die Reaktion des Kapillarblutes bei einem konstanten Druck von 40 mmHg, dann entspricht dieser Wert annähernd der Spannung in den Alveolen (46). Der menschliche Organismus erträgt Abweichungen der Wasserstoffionenkonzentration im extrazellulären Raum bis zu einem pH von 6,8 im sauren Bereich und pH 7,80 im alkalischen (31).

Da das Blut physiologischerweise immer leicht alkalisch reagiert, kann der Begriff der Azidose bzw. Alkalose nur relativ auf die absolute Reaktion des Plasma mit einem pH von 7,40 bezogen werden.

b) Meßprinzip

Als bisher gutbewährte Methode für die Bestimmung des pH-Wertes im Blute hat sich die Verwendung einer Glaselektrode erwiesen. Dabei läßt man eine Lösung quantitativ genau definierter H^+ - Ionen in einer sehr dünnen Glaskugel außen von einer Lösung unbekannter H^+ - Ionen (z.B. Blut) umspülen. Zwischen den durch die Glasmembrane getrennten Lösungen entsteht ein elektrisches Potential, das direkt proportional dem Logarithmus des Verhältnisses H^+ - Elektrodenlösung: H^+ - Blut ist. Mit geeigneten Meßvorrichtungen kann man dieses Potential abgreifen und den pH-Wert der fraglichen Lösung bestimmen. Daneben lassen sich Annäherungswerte für die pH - Bestimmung des Urins z.B. durch die Messung mit Indikatoren gewinnen. Indikatoren sind sehr schwache Säuren oder Basen, welche bei einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration, d.h. entsprechend ihrem Dissoziationsgrad einen Farbumschlag aufweisen. Dieser Farbumschlag des Indikators entspricht dann dem

pH der zu bestimmenden Lösung, soweit es sich selbst bei ihr nicht um eine Lösung mit erheblicher Pufferkapazität handelt (deswegen ungeeignet für pH - Bestimmung des Plasma etc.).

2. Puffersysteme

a) Hämoglobinpuffer

Um den pH-Wert des Blutes in einem engen Bereich konstant zu halten, gibt es mehrere Pufferungssysteme, welche Abweichungen der Wasserstoffionenkonzentration über den Normalbereich hinaus abfangen. Die wichtigsten extrazellulären Puffer sind der Hämoglobinpuffer, der Karbonat-Bikarbonat- und der Phosphatpuffer sowie die Proteine.

Das Oxyhämoglobin vermag nahezu doppelt soviel Alkali zu binden wie das reduzierte Hb. Beim Auftreten von Säuren im Blute wird gebundenes Alkali aus Oxy-Hb und reduziertem Hb freigesetzt, wodurch eine Säuerung des Blutes kompensiert wird. Zu einer erheblichen Freisetzung von gebundenem Alkali aus dem Blutfarbstoff aber wird es kommen, wenn gleichzeitig eine Umwandlung von oxydiertem zu reduziertem Hb erfolgt. Das Hämoglobin ist dadurch der wichtigste Faktor für die Regulierung der absoluten Reaktion des Blutes (42).

b) Bikarbonat- und Phosphatpuffer

Das quantitativ weitaus wichtigste extrazelluläre Puffersystem des Blutes stellt das System Kohlensäure (H_2CO_3 /Bikarbonat (BHCO_3)) dar, wobei B = einwertige Kationen, zum allergrößten Teil Na^+ sind.

Dagegen bilden die Phosphate das wichtigste Puffersystem der Zellen. Die Konzentration des Phosphates in den Zellen ist mit rund 100 mmol/l etwa hundertmal höher als in den Körperflüssigkeiten! Das Puffersystem der Zellen ist insofern dem des Blutes ähnlich, als seine Hauptbestandteile außer den Phosphaten die freie Kohlensäure, das Bikarbonat und die Proteine sind. Der Bikarbonat- und der Phosphatpuffer wirken nach dem Prinzip, daß alle Gemische aus schwachen Säuren und einem ihrer Alkalisalze puffernd wirken. Beim Bikarbonatpuffer wirken CO_2 und HCO_3^- zusammen, während als Phosphatpuffer im Blut und Gewebe NaH_2PO_4 , das sich wie eine schwache Säure verhält, und Na_2HPO_4 , das eine schwache Base ist, vorkommen.

Die schwachen Säuren, z.B. H_2CO_3 , dissoziieren nach der Regel

$$\frac{H^+ \cdot HCO_3^-}{H_2CO_3} = K$$

Das Produkt aus H^+ und Anionenkonzentration dividiert durch die Konzentration der nicht-dissoziierten Säure ist eine Konstante (sog. Dissoziationskonstante). Zur Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration dieses Puffersystems wird obige Gleichung nach H^+ hin aufgelöst. Das Resultat entspricht der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung:

$$H^+ = K \cdot \frac{\text{undissoziierte Säure}}{\text{Bikarbonat-Anion}} = K \cdot \frac{H_2CO_3}{HCO_3^-}$$

Da man H^+ und damit auch K durch ihren negativen Logarithmus ausdrückt, lautet die Gleichung:

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{H_2CO_3}$$

Die Isohydrie im extrazellulären Raum (Aufrechterhaltung des pH - Wertes von ca. 7,4) wird hauptsächlich durch den Kohlensäure-Bikarbonatpuffer gewährleistet. Wie Abb. 1 zeigt, ist bei einem aktuellen Blut-pH von 7,4 das Verhältnis von H_2CO_3 zu HCO_3^- 1 : 20. Dieser Wert ergibt sich aus der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung

$$pH = 6,1 + \log \frac{HCO_3^-}{H_2CO_3}$$

Bei Einsetzen der Werte des Blutplasma ($HCO_3^- = 27 \text{ mval/l}$, $H_2CO_3 = 1,35 \text{ mval/l}$) folgt:

$$pH = 6,1 + \log \frac{27}{1,35} = 6,1 + \log 20 = 6,1 + 1,3 = 7,4. \quad (42)$$

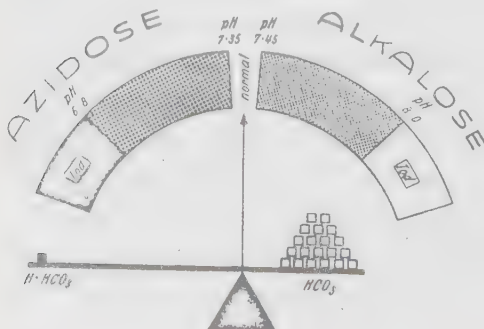


Abb. 1:

Darstellung des für das arterielle Blut-pH entscheidenden Verhältnisses von Kohlensäure zu Bikarbonat von 1 : 20. Eine Zunahme von H_2CO_3 und Abnahme von HCO_3^- führt zur Azidose, während eine Abnahme von H_2CO_3 und Zunahme von HCO_3^- eine Alkalose herbeiführt (aus Hegglin, Diff. Diagnose Inn. Krankheiten, 10. Aufl., Stuttgart 1966, S. 896).

c) Bedeutung der Lungen und Nieren als Regulatoren des Säure-Basen-Haushaltes

Das Blut repräsentiert mit seinen Puffersystemen die erste Verteidigungslinie für die Aufrechterhaltung der konstanten Reaktion im menschlichen Organismus. Im weiteren Verlauf treten Atmung und Nierenregulation in Aktion, von der die letztere eine beträchtliche Anlaufzeit benötigt. Die regulierende Fähigkeit der Lunge beschränkt sich auf die metabolischen Säure-Basen-Störungen. Da es sich bei der metabolischen Azidose um eine Verringerung des Zählers in der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung handelt, versucht die Lunge durch erhöhte Ventilation mehr CO_2 auszuscheiden, um das ursprüngliche Verhältnis wieder zu erlangen. Wenn der Bikarbonatverlust aber anhält, muß der pH - Wert sinken. Die CO_2 - Spannung ist dabei gewöhnlich sehr stark erniedrigt und die Pufferbasen sind ebenfalls vermindert.

Bei der metabolischen Alkalose ist das Bikarbonat vermehrt. Unter dieser Bedingung wird durch Einschränkung des Atemzeitvolumens eine Retention von CO_2 erreicht. Steigt aber das Bikarbonat trotzdem weiter an, so kommt es zu einer Erhöhung des pH - Wertes. Die CO_2 - Spannung ist entweder normal oder erhöht, die Pufferbasen sind immer vermehrt (28).

Der Niere kommt neben der Lunge die entscheidende Rolle bei der Wahrung der normalen Wasserstoffionenkonzentration des Blutes zu. Zur Regulierung des Säure-Basen-Gleichgewichtes stehen folgende Mechanismen zur Verfügung (42):

1. Eine Veränderung in der Bikarbonat-Rückresorption oder -Ausscheidung.

Durch die Carboanhydrase wird in der Tubuluszelle das CO_2 hydratisiert, H^+ wird gegen Na^+ ausgetauscht, Na^+ und HCO_3^- werden in die Blutbahn zurücktransportiert. Statt des Natriumbikarbonats werden CO_2 und H_2O ausgeschieden. Voraussetzung für diesen Basensparmechanismus ist die rasche Hydratisierung des CO_2 durch die Carboanhydrase. Durch das Sulfonamidderivat Acetazolamid (Diamox^{R}), das ein Carboanhydrasehemmer ist, kann dieser Vorgang aufgehoben werden.

2. Eine Veränderung des Verhältnisses von Na_2HPO_4 zu NaH_2PO_4 im Urin.

Es kommt zu einem Austausch von H^+ aus der Tubuluszelle gegen Na^+ im Tubuluslumen. Dort verbleibt statt des ursprünglichen Na_2HPO_4 nunmehr NaH_2PO_4 und wird ausgeschieden. Für jedes ausgeschiedene NaH_2PO_4 wird also ein Na^+ eingespart, das mit dem HCO_3^- aus dem intrazellulären Raum wieder ins Blut gelangt.

3. Die Ausscheidung nichtflüchtiger Säuren z.B. Acetessigsäure oder Beta-Hydroxybuttersäure als freie Säuren (nicht als Salze), wenn der Urin - pH unter einen Wert von 6,0 sinkt.
4. Mit sinkendem Urin - pH wird unter der Einwirkung der Glutaminase in den Tubuluszellen aus Glutaminsäure NH_3 gebildet. Das Ammoniak kann in den Tubulus diffundieren und dort durch Aufnahme von H^+ in NH_4^+ übergehen. Entsprechend nimmt die NaCl - Ausscheidung ab und die NH_4Cl - Sekretion zu. Es ergibt sich also ein Nettoeffekt, als ob Na^+ gegen NH_4^+ ausgetauscht worden wäre. Auch für diesen Vorgang ist die Aktivität der Carboanhydrase erforderlich, denn es müssen fortwährend H^+ (zum Austausch gegen Na^+) und HCO_3^- in der Tubuluszelle bereit gestellt werden (42).

III. PATHOLOGIE DES SÄURE-BASEN-HAUSHALTES

a) Entstehung verschiedener Arten von Azidose und Alkalose

Akute Störungen des Säure-Basen-Stoffwechsels und damit der Wasserstoffionenkonzentration werden primär durch den Kohlensäure-Bikarbonatpuffer ausgeglichen. Erst bei Überforderung dieses Regulatives werden weitere Puffersysteme wie die der Phosphate und Proteine an der Pufferung mitbeteiligt. Hinsichtlich des Kohlensäure-Puffers und damit der Blutpufferung ist es bedeutsam, daß Kohlendioxyd als Endprodukt des Zellstoffwechsels im Organismus in großer Menge gebildet wird. Es diffundiert sehr rasch durch die Zellmembranen und wird fermentativ unter Beteiligung der Carboanhydrase mit Hilfe von Wasser zu Kohlensäure, bzw. zum Bikarbonat wie folgt in das Puffersystem eingeschleust:



Nimmt der pH - Wert des Blutes ab, so bezeichnet man das als Azidose, bei Zunahme des pH als Alkalose bzw. Baseose. Da die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes vom Verhältnis Säure zu Salz abhängt, kann eine Azidose verursacht sein entweder durch eine Erhöhung des CO_2 - Druckes oder durch eine Abnahme des Bikarbonats. Eine Alkalose entsteht demnach durch eine Erniedrigung des CO_2 - Druckes oder durch eine Erhöhung des Bikarbonatgehaltes (s. Abb. 1).

Man unterscheidet deshalb jeweils zwei Formen der Azidose bzw. Alkalose: eine respiratorische, wobei durch Hypo- oder Hyperventilation der CO_2 - Druck steigt oder fällt, und eine metabolische Form, wobei die Bicarbonatmenge z.B. durch nichtflüchtige Säuren vermindert oder durch hohe Basenzufuhr oder HCL - Verlust bei Erbrechen usw. erhöht werden kann. Eine metabolische Azidose kann dabei respiratorisch, eine respiratorische Azidose metabolisch kompensiert werden (42).

Die Respiration beeinflusst den Säure-Basen-Gehalt des Blutes auf zweierlei Weise, nämlich je höher pCO_2 ist, desto mehr Säure wird im Blut enthalten sein, und je höher der Gehalt an Oxyhämoglobin im Verhältnis zum reduzierten Hämoglobin ist, desto kleiner wird der pH - Wert sein, da Oxyhämoglobin eine stärkere Säure ist als reduziertes Hämoglobin. Um nun die Variationen, die bei Veränderung der Respiration auftreten, zu eliminieren, muß man standardisierte Meßbedingungen schaffen. Dies geschieht, indem man das entnommene Blut bei einer bestimmten Temperatur (38°C) mit einem bestimmten pCO_2 (40 mmHg) äquilibriert und das gesamte reduzierte Hämoglobin in Oxyhämoglobin überführt. Der

Bikarbonatgehalt, den man hierauf in der Plasmafraktion des Blutes bestimmt, ist ausschließlich ein Maß für metabolische Störung.

ASTRUP nennt es Standardbikarbonat, um zu kennzeichnen, daß es unter standardisierten Bedingungen gemessen worden ist. Das Standardbikarbonat beträgt normalerweise 19 - 24 mmol/l. (2). Nach ASTRUP kann man zwischen vollständig kompensierten, teilweise kompensierten und nicht kompensierten Störungen unterscheiden:

Metabolische Azidose	ein Zustand mit primärer (nicht respiratorisch bedingter) Herabsetzung von Standardbikarbonat
a) nicht kompensiert	$p\text{CO}_2$ nicht herabgesetzt
b) teilweise kompensiert	$p\text{CO}_2$ herabgesetzt, ohne daß der pH - Wert dadurch normal geworden ist
c) vollständig kompensiert	$p\text{CO}_2$ soweit herabgesetzt, daß pH normal wird
Metabolische Baseose (Alkalose)...	ein Zustand mit primärer, nicht respiratorisch bedingter Erhöhung von Standardbikarbonat
a) nicht kompensiert	$p\text{CO}_2$ nicht erhöht
b) teilweise kompensiert	$p\text{CO}_2$ erhöht, ohne daß pH dadurch normal geworden ist
c) vollständig kompensiert	$p\text{CO}_2$ soweit erhöht, daß pH normal wird
Respiratorische Azidose	ein Zustand mit einer primären (respiratorisch bedingten) Erhöhung von $p\text{CO}_2$
a) nicht kompensiert	Standardbikarbonat nicht erhöht
b) teilweise kompensiert	Standardbikarbonat erhöht, ohne daß pH dadurch normal geworden ist
c) vollständig kompensiert	Standardbikarbonat soweit erhöht, daß pH normal wird
Respiratorische Alkalose	ein Zustand mit einer primären (respiratorisch bedingten) Herabsetzung von $p\text{CO}_2$
a) nicht kompensiert	Standardbikarbonat nicht herabgesetzt
b) teilweise kompensiert	Standardbikarbonat herabgesetzt, ohne daß pH dadurch normal geworden ist
c) vollständig kompensiert	Standardbikarbonat soweit herabgesetzt, daß pH dadurch normal wird

b) Metabolische Azidose und Alkalose

Das Verhältnis von H_2CO_3 zu $\text{HCO}_3^- = 1 : 20$ wird über das Abatmen von CO_2 durch die Lungen sowie über die Sekretion bzw. Rückresorption von Bikarbonat durch die Nieren konstant gehalten. Bei einer dekompensierten metabolischen Azidose kommt es zum vermehrten Auftreten von nichtflüchtigen (fixen) Säuren im Blut, beispielsweise durch Erhöhung der Konzentration an Milchsäure, Beta-Hydroxybuttersäure und Acetessigsäure beim Diabetes mellitus, was zu einer Abnahme von HCO_3^- und pH - Wert führt. Ein ähnlicher Vorgang spielt sich bei schwerster körperlicher Arbeit oder bei Herzinsuffizienz bzw. bei Durchblutungsstörungen von Organen ab, wo immer dann eine metabolische Azidose durch Anhäufung von Milchsäure hervorgerufen wird, wenn Stoffwechselvorgänge unter den Bedingungen der Hypoxydase ablaufen. Die Milchsäure wird dabei folgendermaßen umgesetzt:



Statt der stärker dissoziierten Milchsäure enthält das Blut die weniger dissoziierte H_2CO_3 (42). Das Blut - pH kann dann nur noch dadurch reguliert werden, daß entsprechend dem verminderten Bikarbonat auch die Kohlensäure verringert wird. Dies geschieht durch Hyperventilation (KUSSMAULsche Atmung), wodurch der alveoläre CO_2 - Druck und damit auch das arterielle pCO_2 absinken (25).

Eine metabolische Alkalose (Baseose) entsteht durch überschüssige Basenzufuhr oder durch Verlust saurer Valenzen, wie z.B. HCl - Verlust beim gehäuften Erbrechen. Starkes Übergewicht des Bikarbonatwertes löst zwangsläufig eine kompensatorische Hypoventilation aus, falls die pulmonalen Regulative nicht bereits durch degenerative (Lungenemphysem) oder entzündliche (Pneumonie) Alterationen beeinträchtigt sind.

c) Respiratorische Azidose und Alkalose

Neben den metabolisch bedingten Veränderungen der absoluten Reaktion des Blutes gibt es Verschiebungen des Blut - pH durch Lungenfunktionsstörungen. Bei einer peripher ausgelösten Diffusionsstörung oder zentral verursachten Atemdepression und der dadurch bedingten Hypoventilation wird H_2CO_3 im Organismus zurückgehalten. Die dadurch bedingte respiratorische Azidose bleibt solange kompensiert, wie die Niere vermehrt HCO_3^- rückresorbieren und damit das physiologische Verhältnis von H_2CO_3 zu HCO_3^- aufrechterhalten kann (kompensierte resp. Azidose). Wird die renale Bikarbonat-Bildung überfordert, dann entsteht eine dekompensierte respiratorische Azidose (25).

Eine respiratorische Alkalose wird öfters in großen Höhen beobachtet. Dabei wird durch eine Verminderung des pO_2 im Blut eine Hyperventilation ausgelöst, die entsprechend eine Erniedrigung des CO_2 - Druckes in der Alveolarluft und im Blut nach sich zieht. Das aber verändert das Verhältnis Säure zu Salz in der Richtung, daß der pH - Wert ansteigt. Im weiteren Gefolge dieser Veränderung kommt es zunächst zu einer gewissen Kompensation durch die vermehrte Bikarbonatausscheidung der Nieren und durch ein Auswandern von HCO_3^- ins Gewebe (im Austausch gegen Cl^-), so daß der Bikarbonatgehalt des Blutes absinkt; dadurch wird das Verhältnis Säure zu Salz und damit der Blut - pH dem Ausgangswert wieder angenähert. Das pH liegt an der oberen Grenze der Norm, wobei sowohl der pCO_2 wie der Bikarbonatgehalt erniedrigt sind.

Reicht die Höhenanpassung nicht aus und kommt es zu einer Hypoxydase, dann folgt auf die Phase der respiratorischen Alkalose eine solche der metabolischen Azidose (42).

IV. METHODEN ZUR BESTIMMUNG DES SÄURE-BASEN-STATUS

1) Gesamt-CO₂, aktuelles Bikarbonat und pCO₂

Früher wurde zur Bestimmung der Säuren-Basen-Verhältnisse das Gesamt-CO₂ ermittelt. Es kann durch folgende Gleichung ausgedrückt werden:

$$\text{Gesamt-CO}_2 = \text{HCO}_3^- + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{CO}_3 \quad (1)$$

HCO₃⁻ entspricht damit der Bikarbonatmenge beim aktuellen pCO₂ und wird bezeichnet als aktueller Bikarbonatgehalt (s. Abb. 2), während CO₂ und H₂CO₃ die physikalisch gebundene Menge Kohlendioxyd bezeichnen. Das physikalisch gebundene Kohlendioxyd ist ausschließlich abhängig von pCO₂ und kann durch den Ausdruck pCO₂ × 0,03 ersetzt werden, wobei pCO₂ in mMOL CO₂/Liter ausgedrückt wird. Man kann Gleichung 1 dann umwandeln in

$$\text{Gesamt-CO}_2 = \text{HCO}_3^- + \text{pCO}_2 \times 0,03 \quad (2)$$

Die sich daraus ableitende Beziehung von pH zum Bikarbonat-Kohlensäure-Gehalt im Plasma kommt in der HENDERSON-HASSELBALChschen Gleichung zum Ausdruck

$$\text{pH} = 6,11 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{pCO}_2 \times 0,03} \quad (3)$$

worin HCO₃⁻ dem aktuellen Bikarbonatgehalt und pCO₂ × 0,03 dem physikalisch gebundenen Kohlendioxyd entspricht. Diese beiden Größen können mit Hilfe der Gleichungen (2) und (3) berechnet werden, wenn pH und Gesamt - CO₂ im Plasma gemessen werden (2).

ASTRUP schlägt für die Bestimmung des pCO₂ folgendes Verfahren vor:

Das anaerob gewonnene Blut wird mit CO₂ äquilibriert, indem es mit zwei O₂-CO₂ - Gemischen von bekanntem CO₂ - Gehalt durchperlt wird; danach mißt man das pH bei 38°C. Die Relationen zwischen log pCO₂ und pH entsprechen geraden Linien. Man kann daher mittels zweier pH - Werte und eines Diagramms über die Relationen bei verschiedenen Plasmaproben mit variierendem CO₂ - Bindungsvermögen pCO₂ ermitteln (s. Abb. 3) (2).

Benennung	Symbol	Definition
Kohlendioxidtension . . .	$p\text{CO}_2$	gibt den Partialdruck von trockenem Kohlendioxid in Luft an, welcher sich in Diffusionsgleichgewicht mit dem Blute befindet. Wird in mm Hg ausgedrückt
Gesamt-Kohlendioxid oder Gesamt- CO_2 . . .	Gesamt- CO_2	gibt den Gesamtgehalt an Kohlendioxid im Blute oder Plasma an, welcher nach Austreibung durch Säurezusatz gemessen werden kann. Wird ausgedrückt in mMol/Liter
Aktueller Bicarbonatgehalt	aktuelles HCO_3^-	gibt den Bicarbonatgehalt im Plasma bei dessen aktuellem $p\text{CO}_2$ an. Wird ausgedrückt in mMol/Liter oder mÄq/Liter
Standardisierter Bicarbonatgehalt oder Standardbicarbonat.	Standard HCO_3^-	gibt den Bicarbonatgehalt des Plasmas an, nachdem das Vollblut mit O_2 gesättigt und mit Kohlendioxid bei einem fixierten $p\text{CO}_2$ von 40 mm Hg äquilibriert wurde. Wird ausgedrückt in mMol/Liter oder mÄq/Liter
Physikalisch gelöstes Kohlendioxid	CO_2	gibt die Menge Kohlendioxid an, die sich in Flüssigkeit gelöst vorfindet, ohne in Bicarbonat oder Kohlensäure verwandelt zu sein. Wird ausgedrückt in mMol/Liter (zusammen mit dem Kohlensäuregehalt)
Kohlensäure	H_2CO_3	gibt den Kohlensäuregehalt an. Wird ausgedrückt in mMol/Liter (zusammen mit dem CO_2 -Gehalt)

Abb. 2: Definitionen, Benennungen und Symbole

(nach ASTRUP, P.: Klin. Wschr. 35: 750 (1957))

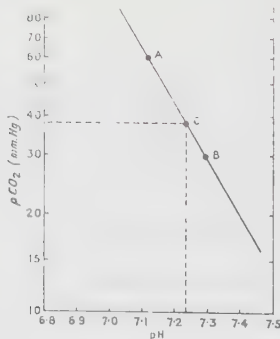


Abb. 3: pH/log $p\text{CO}_2$ Linie einer Blutprobe

Punkt A zeigt den gemessenen pH - Wert von 7,12 nach Äquilibrierung bei $p\text{CO}_2 = 30$ mmHg. Wenn man z.B. das aktuelle pH der anaerob gewonnenen Blutprobe mit 7,24 bestimmt hätte, würde der aktuelle $p\text{CO}_2$ bei 38 mmHg abgelesen werden (Punkt C). (Nach ASTRUP, ² ENGEL, JØRGENSEN, SIGGAARD-ANDERSEN: The Lancet, May 14, 1960, 1036).

Der pH - Wert des Blutes ist von der Temperatur abhängig. Die wesentlichste Ursache hierfür ist die Löslichkeit von Kohlendioxyd, die mit steigender Temperatur abnimmt. Deshalb ist die Bestimmung bei einer bestimmten Temperatur vorzunehmen, was meist bei 38°C geschieht (2).

2) Bestimmung von Standardbikarbonat

Die Bestimmung des Standardbikarbonats geschieht durch Äquilibrieren von Vollblut mit zwei O_2 - CO_2 - Gemischen, wobei das Hämoglobin in Oxyhämoglobin übergeht und das pCO_2 der Probe dem pCO_2 der Gasgemische angeglichen wird. Durch Messung des pH kann das Standardbikarbonat mit Hilfe der HENDERSON-HASSELBALCHschen Gleichung berechnet werden. Dazu benutzt man eine Tabelle, aus der der Gehalt an Standardbikarbonat bei $\text{pCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$ und dem gefundenen pH - Wert zu entnehmen ist.

Aus Tabelle 1 (S. 14) ist ersichtlich, daß nur das Standardbikarbonat unter allen geschilderten Bedingungen einem einheitlich ermittelbaren Wert entspricht und somit am zuverlässigsten nichtrespiratorische Störungen im Säure-Basen-Haushalt zum Ausdruck bringt.

3) Der Begriff negativer-positiver Basen-Überschuß

Um ein Maß der nicht-respiratorischen Komponente des Säure-Basen-Zustandes zu erhalten, kann man auch den Wert des Basen-Überschuß (base-excess) angeben. Der Basen-Überschuß wird als die titrierbare Base beim Titrieren auf einen $\text{pH} = 7,4$ bei einem $\text{pCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$ bei 38°C definiert. Die Definition schließt indirekt ein, daß die Titration ausgeführt wird beim aktuellen Grad der Sauerstoffsättigung.

Ein positiver Basen-Überschuß-Wert beinhaltet eine Vermehrung von Basen (=relatives Defizit an nichtflüchtigen Säuren), während ein negativer Basen-Überschuß-Wert einen Basen-Defizit zeigt (= relative Vermehrung von fixen Säuren). Die Normwerte für den Basen-Überschuß beim Erwachsenen liegen bei $-2,3$ bis $+2,3 \text{ mval/l}$, wenn der Normwert für Standardbikarbonat als 23 mval/l definiert wird.

Erwähnenwert ist, daß z.B. Verdünnung des Blutes mit physiologischer NaCl - Lösung den Basen-Überschuß-Wert senkt. Das ist leicht zu erklären, wenn man bedenkt, daß der Basen-Überschuß-Wert von physiologischer Kochsalzlösung etwa $- 25 \text{ mval/l}$ beträgt (50).

	pCO ₂ 20 mm Hg	pCO ₂ 40 mm Hg	pCO ₂ 80 mm Hg	
Gesamt-CO ₂	16,8	22,2	30,0	} voll oxygeniertes Blut
CO ₂ -Bindungsvermögen .	18,0	22,2	27,5	
Standardbicarbonat . . .	21,0	21,0	21,0	
Gesamt-CO ₂	19,6	25,7	34,8	} voll reduziertes Blut
CO ₂ -Bindungsvermögen .	21,0	25,7	31,9	
Standardbicarbonat . . .	21,0	21,0	21,0	

Tab. 1: Gesamt-CO₂, CO₂ - Bindungsvermögen und Standardbicarbonat im Plasma der gleichen Blutprobe mit variierendem pCO₂ und variierender Sauerstoffsättigung. Alle Maße in mMol/l. CO₂ - Bindungsvermögen ist der Bikarbonatgehalt im Plasma, welcher beim aktuellen pCO₂ des Blutes von den Blutkörperchen getrennt und erst danach auf einen pCO₂ von 40 mmHg gebracht worden ist. (Nach ASTRUP, P.: Klin. Wschr. 35: 750 (1957).

4) Pufferbasen

Die Summe äquivalenter Konzentrationen aller Plasma-Elektrolyte, die den pH - Wert beeinflussen, kann benutzt werden als Maß für die Zunahme oder den Verlust starker Säuren oder Basen. Die wichtigsten Anionen im Plasma sind, was den pH - Wert anbelangt, die Proteine und HCO₃⁻, während die Phosphat - Ionen eine geringere Rolle spielen. Die für die Plasmareaktion verantwortlichen Kationen sind Na⁺, K⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, NH₄⁺ und H⁺. Gibt man starke Säure dem Plasma zu, so werden praktisch alle hinzugefügten H⁺ von den Anionen gebunden, so daß deren Konzentration im Verhältnis der zugefügten Säuremenge fällt (50).

Es ist aber zu beachten, daß die Konzentration der für die absolute Reaktion des Blutes verantwortlichen Elektrolyte sich nicht ändert mit Verschiebungen der Kohlensäurekonzentration, sondern nur mit Überschuß oder Mangel an starken Säuren. Deshalb empfohlen SINGER & HASTINGS (1948), daß die Konzentration der für die Reaktion verantwortlichen Anionen als ein Maß für nicht respiratorische Säure-Basen-Störungen benutzt werden sollte (52).

Heute spricht man sinngemäß von Vollblutpufferbasen (Buffer Base) und versteht darunter das Kationenäquivalent für die Summe der Pufferanionen HCO₃⁻, Proteinat, HPO₄⁼⁼ und Hämoglobinat, welches streng genommen ein intrazelluläres Puffersystem ist, im Vollblut aber zu den obengenannten Puffersystemen hinzutritt (50).

In der Arbeit von SINGER & HASTINGS gibt die Pufferbase (Pb) das Verhältnis der für die

absolute Reaktion verantwortlichen Kationen und Anionen wieder. Jedoch diese Vorstellung hat verschiedene Nachteile, denn der aktuelle pH - Wert bestimmt, welche Elektrolyte die Reaktion beeinflussen. Auch kann Blut mit einem normalen Säure-Basen-Status, soweit es pH und $p\text{CO}_2$ angeht, einen veränderten Pufferbasen-Wert haben (wobei die Hämoglobinkonzentration entscheidend beteiligt ist), ohne daß ein Überschuß oder ein Mangel an nichtflüchtiger Säure vorliegt. Außerdem kann der Pufferbasen-Wert nur bestimmt werden mit Hilfe einer detaillierten Analyse der Plasmaelektrolyte.

Deshalb ist es besser anstatt PB (Pufferbasen) den Ausdruck ΔPB zu benutzen, worunter man PB minus NPB versteht (NPB ist der Pufferbasen-Wert bei normalen pH und normalem $p\text{CO}_2$ (7,40 und 40 mmHg). Auf diese Weise werden die Schwierigkeiten vermieden, und die Vorstellung stimmt überein mit dem genau definierten Begriff des Basen-Überschusses:

$$\text{BE} = \Delta\text{PB} = \text{PB} - \text{NPB}. \quad (50)$$

5) Die Methode nach ASTRUP zur Bestimmung der Säure-Basen-Werte

Früher mußte man zur Bestimmung der Säure-Basen-Werte arterielle Punktionen vornehmen. Deshalb entwickelte SIGGAARD-ANDERSEN eine Mikromethode, die mit 100 Mikroliter Blut auskommt, wobei die Probe dem Ohrläppchen oder der Fingerbeere entnommen wird. Frei fließendes Blut aus der Haut rührt von Arteriolen her und entspricht bezüglich der Zusammensetzung arteriellem Blut. Wird das Blut jedoch mechanisch ausgepreßt, so erhält man einen Zusatz von venösem Blut und interstitiellem Plasmawasser. Um eine vaskuläre Dilatation vor dem Einstich zu erreichen, kann man die Punktionsstelle massieren oder mit einer entsprechenden Salbe hyperämisieren. Der Einstich mit der Lanzette soll 5 mm tief erfolgen, wobei der erste Blutstropfen wegen der Möglichkeit einer venösen Beimischung verworfen wird (50).

Die theoretischen Grundlagen für die Berechnung von $p\text{CO}_2$, Standardbikarbonat und Basen-Überschuß liefert ein Diagramm, welches zeigt, daß die Beziehungen zwischen $\log p\text{CO}_2$ und pH annähernd gerade Kurven ergeben (s. Abb. 3).

Experimentell wurde dies nachgewiesen von BREWIN et al. 1955 und ASTRUP 1956 (1,6). Der Verlauf der Kurven hängt von der Pufferkapazität des Blutes ab. Wenn man eine Blutprobe mit zwei bekannten CO_2 -Spannungen äquilibriert und die pH - Werte mißt, so ist die Kurve für diese Blutprobe festgelegt. Der aktuelle $p\text{CO}_2$ kann leicht gefunden werden, wenn das aktuelle pH des Blutes bekannt ist. Wird fixe Säure dem Blut hinzugefügt, dann

verschiebt sich die Kurve nach links, gibt man Basen hinzu, wird die Kurve nach rechts verlagert. Nun kann man ein Diagramm herstellen, das unabhängig von der Hämoglobinkonzentration eine Verschiebung der Kurve durch Säuren oder Basen zeigt (48). Der Schnittpunkt zwischen dieser Kurve und der gefundenen pH/log $p\text{CO}_2$ Linie einer Blutprobe zeigt den Basen-Überschuß an, der in mÄqu/l Blut gemessen wird (s. Abb. 4). In dieselbe Graphik kann eine Kurve gezeichnet werden (SIGGAARD-ANDERSEN und ENGEL 1960), die den Gehalt an Pufferbasen angibt, übereinstimmend mit der Definition von SINGER & HASTINGS (1948) (52). Diese Kurve erscheint in der oberen linken Hälfte in Abb. 4. Wenn man diese Kurve benützt, läßt sich die Summe der Pufferbasen im Blut finden. Die exakte Messung des Blut - pH beim aktuellen $p\text{CO}_2$ und bei zwei bekannten Werten für $p\text{CO}_2$ erlaubt die Berechnung aller wichtigen Blutwerte bezüglich des Säure-Basen-Haushaltes (s. Abb. 4) (3).

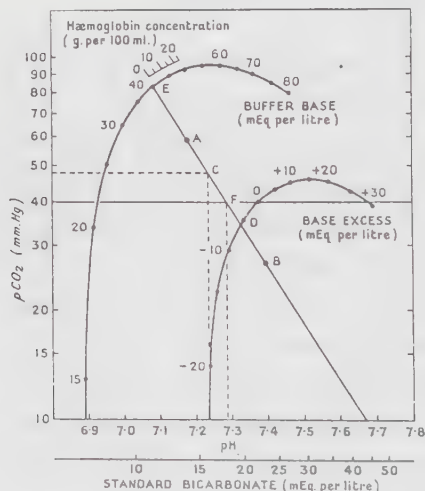


Abb. 4: pH/log $p\text{CO}_2$ - Kurve für eine Blutprobe, die nach Abb. 3 bestimmt wurde.

Der Schnittpunkt (D) mit der Basen-Überschuß (base-excess)-Kurve zeigt den Betrag des Basen-Überschusses mit - 6 mÄqu/l Blut an, während Punkt E die Pufferbasen markiert (= 40 mÄqu/l). Der Standardbicarbonat (18,6 mval/l) kann von dem pH - Wert bei $p\text{CO}_2 = 40$ mmHg abgeleitet werden (Punkt F). Die Abszisse zeigt den pH - Wert und Standardbicarbonat an. Das Gesamt - CO_2 vom Plasma des anaerob gewonnenen Blutes sowie das CO_2 - Bindungsvermögen können ebenfalls mittels einer besonderen Rechnung aus dieser Zeichnung gefunden werden. (Nach ASTRUP, P., ENGEL, JØRGENSEN, SIGGAARD-ANDERSEN (1960, The Lancet, May 14, 1037)

6) Beschreibung der technischen Meßanordnung

Die verwendete Apparatur hat folgende Teile: ein pH - Meßinstrument, einen Umlaufthermostaten, eine Vakuumpumpe, eine Mikroelektrode nach SANZ (1957) und eine Mikroäquilibrierkammer. Diese Instrumente sind in einem fahrbaren Gerät vereinigt, das noch zwei Stahlflaschen enthält, in denen ein Gasgemisch aus O_2 und CO_2 ist (Firma RADIOMETER Copenhagen). Um den aktuellen pH - Wert zu bestimmen, genügen 20 - 25 Mikroliter Blut, das direkt in die Kapillarelektrode (nach SANZ 1957) (44) aufgezogen wird. Die Messung kann sofort abgelesen werden. Meistens nimmt man aber Blut aus einer heparinisierten Glaskapillare, die nach der anaeroben Blutentnahme am Patienten sofort an beiden Enden mit Knetwachs verschlossen wird.

Etwa 80 - 90 Mikroliter Blut - der Inhalt von zwei heparinisierten Glaskapillaren - werden verteilt auf die zwei Tonometrier - Kammern mit definierten, unterschiedlichen pCO_2 - Konzentrationen. Der Inhalt wird dann mechanisch äquilibriert und nach ca. 4 Minuten werden die pH - Werte der zwei Blutmengen nacheinander gemessen. Trägt man die erhaltenen Werte in das zugeordnete Koordinatensystem ein, lassen sich Standardbikarbonat, Pufferbasen und pCO_2 sowie Basen-Überschuß berechnen (s. Abb. 4). Diese Meßanordnung weist eine Fehlerbreite von weniger als $\pm 2\%$ auf (3).

V. PHYSIOLOGIE DES ELEKTROLYT- UND WASSERHAUSHALTES

1) Verteilung des Wassers und der Ionen im Organismus

Störungen im Säure-Basenhaushalt führen zwangsläufig zu pathophysiologischen wie kompensatorischen Veränderungen des Wasserhaushaltes und des Elektrolytstoffwechsels (s. Abb. 5).

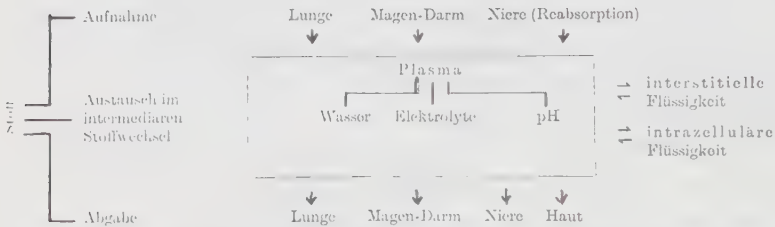


Abb. 5: Die Faktoren, welche die Flüssigkeitsmenge, die Elektrolyte und das pH im Plasma bestimmen. (Aus HEGGLIN R., Differentialdiagnose innerer Krankheiten, 10. Aufl., Stuttgart 1966, S. 893)

Der Gesamtwassergehalt des menschlichen Organismus beträgt beim Erwachsenen etwa 60 %. Das Körperwasser verteilt sich auf den Intrazellulärraum (IZV) mit 40 % und auf den Extrazellulärraum (EZV) mit 20 %. Den Extrazellulärraum unterteilt man in den interstitiellen Raum und in den intravasalen Raum. Dem intravasalen Anteil entspricht ein Wassergehalt von 5 % des Körpergewichts, während dem interstitiellen Raum 15 % des Körpergewichts zukommen.

Die Elektrolytkonzentrationen im Extra- und Intrazellulärraum weichen stark voneinander ab. Im interstitiellen Raum überwiegt als Kation Na^+ und als Anion Cl^- sowie HCO_3^- . In den Zellen dagegen findet man als Kation K^+ und Mg^{++} , als Anion Protein und HPO_4^{--} (Abb. 6).

Bei einem Gesamtbestand von 3500 mval Kalium sind nur 20 - 30 mval Kalium im EZV vorhanden, d.h. 98 % des Gesamtkaliums finden sich in den Zellen. Dagegen sind 60 % des gesamten Natriums auf den EZV verteilt. Die Aufrechterhaltung der ionalen Konzentrationsgefälle erfordert eine ständige energetische Leistung der Zellen, die das entlang der Konzentrationsgradienten einströmende Na^+ und H_2O laufend herauspumpen müssen (43).

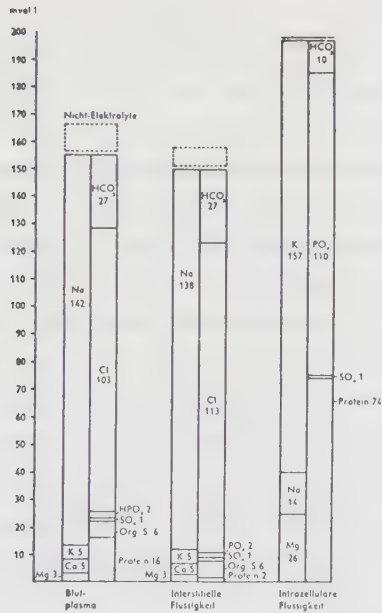


Abb. 6: Verteilung der Elektrolyte in den Flüssigkeitsräumen des Körpers nach GAMBLE (16).

Versagt die Energiebildung (Störung in der Glykolyse, im Zitronensäurezyklus oder der oxydativen Phosphorylierung), so sind die Zellen nicht mehr in der Lage, Na^+ und Wasser aus ihrem Plasma heraus zu befördern. Es kommt zu einem Kaliumverlust aus den Zellen und zu einem Na^+ und H_2O - Einstrom in die Zellen (25).

Die physiologische Wasserbilanz wird in engen Grenzen konstant gehalten. Ihre Zufuhr besteht 1. aus Getränken, 2. aus dem in der festen Nahrung enthaltenen Wasser, das etwa 60 - 70 % des Nahrungsgewichtes ausmacht, 3. aus dem Oxydationswasser, das im Organismus entsteht. Die Ausfuhr erfolgt im Harn, Kot, durch die Haut (als Perspiratio sensibilis = Schwitzen und Perspiratio insensibilis und durch die Lunge (s. Abb. 5) (19).

Störungen der Wasserbilanz treten auf bei mangelnder Zufuhr, bei größeren Verlusten durch renale Dysregulation, starkes Schwitzen, vor allem aber durch Erbrechen und Durchfälle.

2) Isotonie und Isovolumämie

Die Isotonie (Aufrechterhaltung der normalen osmotischen Konzentration von 301,4 mOsmol/l des Plasma bei 38°C und 7,70 atm.) und die Isovolumämie (Aufrechterhaltung eines konstanten Volumens) werden über die Ausschüttung von Adiuretin und Aldosteron gesteuert. Eine Erhöhung des intrazellulären osmotischen Druckes des Nucleus supraopticus führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Adiuretin aus dem Hypophysenhinterlappen. Dies hat eine vermehrte Wasserrückresorption und Abgabe eines konzentrierteren Harns zur Folge. Gleichzeitig kommt es zu einer Verminderung der Ausschüttung von Aldosteron und zu einer Senkung der Na^+ (und Cl^-) - Rückresorption. Beide Hormone zusammen bewirken eine verstärkte NaCl - Ausscheidung unter Wassereinsparung und damit eine Normalisierung des osmotischen Druckes in den Geweben. Ist dagegen nicht der osmotische Druck verändert, sondern ist das Volumen der extrazellulären Flüssigkeit erhöht, so wird dadurch sowohl die Ausscheidung von Adiuretin wie die des Aldosteron gehemmt, noch stärker die des Adiuretins. Das führt einmal zu einer Verminderung der Wasserrückresorption und zu erhöhter Nierenausscheidung und andererseits gleichzeitig zu verminderter NaCl - Rückresorption und damit erhöhter NaCl - Ausscheidung im Urin. Im Endeffekt wird eine erhöhte Menge etwa isotonen Harns ausgeschieden und so die Erhöhung des extrazellulären Volumens normalisiert (42).

VI. PATHOLOGIE DES ELEKTROLYT - UND WASSERHAUSHALTES

1) Dehydration und Hyperhydration

Nach ihrer Entstehung können Bilanz- und Verteilungsstörungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes unterschieden werden. Bei den Bilanzstörungen handelt es sich um einen Überschuß oder einen Mangel an Wasser oder Elektrolyten, die auf eine Veränderung der Zufuhr oder Ausfuhr zurückzuführen sind. Die Verteilungsstörungen sind bei sonst normaler Zufuhr und Ausscheidung durch eine Veränderung der ionalen Konzentration zwischen intra- und extrazellulärem Raum charakterisiert. Eine strenge Trennung ist deswegen schwierig, weil Bilanzstörungen sekundär zu Verteilungsstörungen führen und klinisch meist Mischformen vorliegen (25).

Bilanzstörungen von Natrium und Wasser führen zu Veränderungen, die primär den Extrazellulärraum (EZV) betreffen, und die als Dehydration und Hyperhydration bezeichnet werden. Die Dehydration und die Hyperhydration können mit einer normalen, einer erhöhten oder einer verminderten Natriumkonzentration einhergehen, die für die osmotische Konzentration des EZV entscheidend ist. Theoretisch ergeben sich also 6 Arten der Bilanzstörung von Natrium und Wasser, von denen die eine Hälfte mit Erniedrigung, die andere Hälfte mit Erhöhung des Gesamtwassergehaltes einhergeht (vgl. Abb. 7).

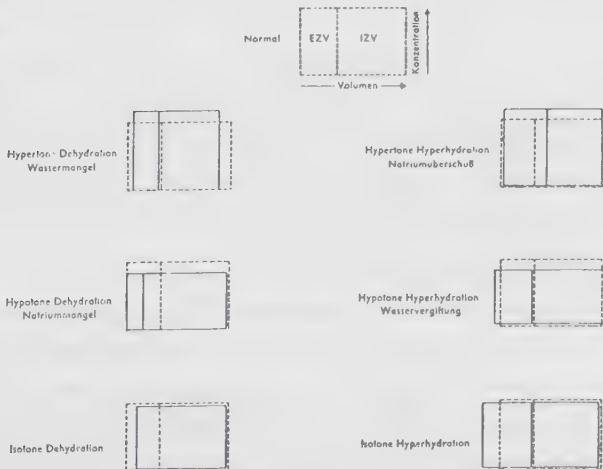


Abb. 7: DARROW - YANNET - Diagramme

(nach DARROW, D.C. und YANNET, H.: I. clin. Invest. 14 (1935), 266)

Bei der hypertonen Dehydration kann der Wassermangel bis zu 10 Litern betragen (34). Das auffallendste klinische Symptom ist der Durst. Weiterhin finden sich eine heiße und trockene Haut, verminderte Speichelsekretion, Oligurie mit hohem spezifischen Gewicht, in späteren Stadien komatöse Zustände mit zerebralen Erscheinungen sowie Nierenversagen (12).

Die hypotone Dehydration (Salzmangelsyndrom) ist ausgezeichnet durch die Erniedrigung der Natriumkonzentration im Plasma bis unter 130 mval/l, in schweren Fällen bis auf 115 mval/l (19). Folgende Symptome stehen im Vordergrund: allgemeine Schwäche, Apathie, Bewußtseinsstörungen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Muskelkrämpfe. Als Zeichen der Dehydration des EZV findet man Tachykardie, erniedrigten Blutdruck und Neigung zu orthostatischen Kollapszuständen (25).

Die isotonische Dehydration tritt auf bei intravasalem Blutverlust, Erbrechen und Durchfällen (meist mit gleichzeitigem Elektrolytverlust), sowie bei Schockzuständen anderer Genese. Klinisch stehen wieder Erscheinungen seitens des Kreislaufes im Vordergrund: Schwindel, Kollapsneigung, Apathie und Erbrechen. Ein Durstgefühl ist meist vorhanden. Das Harnvolumen sinkt ab, die Natrium- und Chlorausscheidung durch die Nieren ist verringert. Im Blut ist der Hämatokritwert stark erhöht, das Plasma-Natrium normal (25).

Bei der hypertonen Hyperhydration (Natriumüberschuß) ist im Gegensatz zur letztgenannten Form das Plasma-Natrium erhöht, aber der Hämatokrit - Wert vermindert. Der Natriumüberschuß wird oft iatrogen erzeugt durch übermäßige Zufuhr von NaCl - Lösungen. Die osmotische Druckerhöhung des EZV führt daher zu einer Wasserverlagerung vom IZV in das EZV entlang dem osmotischen Gradienten. Das Volumen des IZV nimmt daher ab, die Konzentration im IZV wie im EZV dagegen zu. Klinisch kann es trotz negativer Flüssigkeitsbilanz zu Ansteigen des Blutdruckes, Erbrechen und Durchfall, in schweren Fällen zu einem Lungenödem kommen (19).

Eine Wasservergiftung (hypotone Hyperhydration) tritt meist bei übermäßiger Zufuhr ionenarmer Flüssigkeiten ein, bei Krankheitsbildern, welche mit einer verminderten renalen Wasserausscheidung einhergehen (Herzinsuffizienz, Nebenniereninsuffizienz, Nierenerkrankungen). Das klinische Krankheitsbild wird von den Zeichen der Herzinsuffizienz (Gefahr des Lungenödems) und des vermehrten Hirndruckes (Somnolenz, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Bradykardie) beherrscht (25). Die Natriumkonzentration im EZV nimmt ab.

Zur isotonischen Hyperhydration kommt es bei einer Überladung des EZV mit physiologischer

NaCl - Lösung, wie z.B. beim Oedem infolge Herzinsuffizienz oder der Nephrose. Durch die Vergrößerung des intravasalen Volumens kommt es dabei zu einer relativen Abnahme von Erythrozyten, Hämoglobin und Plasmaeiweiß. Die Natriumkonzentration und der osmotische Druck im EZV bleiben unverändert. Klinisch findet man bei diesem Zustand Gewichtszunahme und Atemnot (25).

2) Hypokaliämie

Die klinischen Zeichen einer Hypokaliämie (Norm: 3,6 - 5,4 mval/l) sind Muskelparesen, Tachykardie, Erbrechen und Obstipation. Im Elektrokardiogramm kann sich ein stärkerer Kaliummangel durch ST - Senkung, T - Abflachung, TU - Verschmelzungswellen und in schweren Fällen durch Asystolie bemerkbar machen. Kaliummangel findet man bei länger-dauerndem Erbrechen und Durchfällen, beim Ileus, Cushing- und Conn - Syndrom, Koma diabeticum, sowie bei Leberzirrhose und unkontrollierter Medikation von Diuretica (25).

Eine Hypokaliämie zeigt immer eine Verminderung des intrazellulären Kaliums an, wobei es häufig zu vital gefährdenden Störungen des intrazellulären Stoffwechsels kommt, so z.B. im Myokard. Chronischer Kaliummangel kann unabhängig von einer Genese irreversible tubuläre Nierenschädigungen verursachen (58). Schließlich werden auch bei der renalen tubulären Azidose (Lightwood - Albright - Syndrom) und bei der renalen Aminoacidurie (Fanconi - Syndrom) Funktionsstörungen der Tubuli beobachtet, die eine Hypokaliämie zur Folge haben (19).

Zu einer Verschiebung von extrazellulärem Kalium in den IZV kommt es bei der Synthese von Protein und von Glykogen. Beide Substanzen binden das Kalium. Es können daher in solchen Aufbauphasen (wie sie z.B. in der Rekonvaleszenz nach Koma diabeticum, konsumierenden Erkrankungen, nach Operationen beobachtet werden) Hypokaliämien entstehen (19). Durch die Kaliumverarmung des Gewebes kann es zur Verschiebung von Na^+ und H^+ in die Zellen als Ersatz für K^+ und damit zu einer metabolischen Alkalose vor allem dann kommen, wenn wie bereits angedeutet ein Kaliumverlust bei renaler Hypersekretion, Erbrechen und Durchfall von einer Dehydration begleitet ist.

Ein Kaliummangel kann auch mit einer Hyperhydration verbunden sein, wie beispielsweise bei längerdauernder Therapie mit Steroiden oder ACTH, die die Natrium- und Wasserrück-resorption in den Nierentubuli erhöhen (25).

3) Hyperkaliämie

Klinisch kommt es bei Hyperkaliämie zu Zeichen von Verwirrungszuständen, Parästhesien, vor allem aber zu Veränderungen der Herzfunktion wie Bradykardie, Überleitungsstörungen, Verschlechterung der cardialen Muskelkontraktionen. Es ist allerdings möglich diese Symptome durch Zufuhr von Calciumionen aufzuheben, da es weniger auf den absoluten Gehalt vor allem der Zellen aber auch des Serums an Kaliumionen sondern ganz wesentlich auf die jeweiligen Relationen K^+/Ca^{++} ankommt (26). Klinisch ist die Hyperkaliämie entweder Folge einer renalen Ausscheidungsstörung, einer Einschränkung des zellulären Stoffwechsels oder einer übermäßigen Kalium - Zufuhr (meist bei eingeschränkter Nierenfunktion). Auch bei ausgedehnten traumatischen Läsionen mit Muskelzertrümmerung und Hämolyse findet man eine Hyperkaliämie. Die Folgen einer Hyperkaliämie lassen sich oft im EKG erkennen. Es kann zunächst bei etwa 7 mval/l Kalium im Serum zu einer Erhöhung der T - Zacke kommen, dann bei ca. 8 mval/l zusätzlich zu einer Verlängerung von QT und einer Senkung von ST. Höhere Konzentrationen können Block, Stillstand oder Kammerflimmern erzeugen (26). Kaliumüberschuß läßt sich bei enteraler oder parenteraler Zufuhr nur dann erreichen, wenn die tubulären Regulationsvorgänge versagen.

4) Hypocalcämie

Zwischen dem Verhalten der Alkali-Ionen und dem Calcium besteht im Organismus ein wichtiger Unterschied: die Natrium- und Kalium- Ionen sind immer (ob intra- oder extrazellulär) fast völlig frei beweglich und unterliegen bestenfalls lockeren physikalischen Bindungen; vom Calcium dagegen ist wie beim Magnesium (4) nur ein Teil ionisiert, der andere Teil gebunden an Komplexbildner (z.B. organische Säuren oder Proteine). Der ionisierte Anteil beträgt im Serum etwa 40 - 60 %; intrazellulär scheint er erheblich niedriger zu liegen (26). Abnahme des ionisierten Calciums im Plasma (Gesamtcalcium normal 4,3 - 5,5 mval/l) verursacht eine Steigerung der Erregbarkeit von Nerven und Muskulatur, die von einem Gefühl der Steifigkeit bis zu tetanischen, spontanen Entladungen reichen kann. Das EKG zeigt Verlängerung der QT - Dauer durch Streckung des Zwischenstückes, die renale Calciumausscheidung ist verringert.

Schwere chronische Niereninsuffizienz ist sehr häufig im Rahmen des sekundären Hyperparathyreoidismus mit Hypocalcämie vergesellschaftet. Tetanische Symptome stellen sich ein beim Versuch, die Azidose mit Alkali zu korrigieren, da dann die Proteinbindung von Calcium in Relation zum aktuellen pH - Wert zunimmt (19).

5) Hypercalcämie

Klinisch kann eine Hypercalcämie folgende Symptome zeigen: Polyurie und Polydipsie, Hypostenurie, Dehydration, eine psychische Verlangsamung, Apathie, Lethargie, Verwirrtheit, Inappetenz, Nausea, Erbrechen und Obstipation. Als Ursache der Hypercalcämie kommen hauptsächlich der primäre Hyperparathyreoidismus, eine D - Hypervitaminose oder primäre und sekundäre Knochenblastome in Frage.

6) Beziehungen zwischen Säure-Basen-Aequilibrium und Elektrolythaushalt

Bei nicht kompensierter respiratorischer Azidose findet man einen vermehrten $p\text{CO}_2$ mit einem verminderten pH - Wert und praktisch unveränderten Pufferbasen. In Wirklichkeit steigen die Pufferbasen ein wenig an (weil H^+ in Erythrozyten einströmen). Aber dieser Anstieg der Pufferbasen wird ausgeglichen durch eine leichte Vermehrung des Plasmanatriums und eine Reduzierung von Cl^- . Dies fanden ELKINTON, SINGER, BARKER & PITTS, SIGGAARD-ANDERSEN am Hund (13, 17, 49).

Die Veränderungen von Na^+ und Cl^- sind jedoch mäßig, und es kann darauf hingewiesen werden, daß Na^+ den Verschiebungen im Wasserhaushalt in einem weit größeren Maße folgt als den Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes. Die Konzentration von Kalium und Phosphat im Plasma steigt beträchtlich, wenn pH fällt. Für K^+ und Phosphat wurde ein pH - Koeffizient von ungefähr - 3 mval/l auf eine pH - Einheit gefunden, wie von verschiedenen Autoren beobachtet (GIEBISCH, BERGER & PITTS 1955, SIMMONDS & AVEDON 1959) werden konnte (17, 51). Der Anstieg des Phosphats läßt sich auch im Vollblut bei in vitro Versuchen nachweisen (LAWACZECK 1924 (30)).

Bei einer nicht kompensierten respiratorischen Alkalose fallen Kalium und Phosphat beträchtlich ab, sobald der pH - Wert steigt. Man kann auch hier wieder einen pH - Koeffizienten von ungefähr - 3 mval/l pro pH - Einheit annehmen. Gleichzeitig steigt die Laktatkonzentration beträchtlich an (HUCKABEE 1958) (23). Dieser Anstieg von Laktat kann auch beobachtet werden im Vollblut, wenn man es in vitro mit niedrigem $p\text{CO}_2$ äquilibriert (EVANS 1922) (14). COOKE u. Mitarb. (1952) fanden im Tierversuch eine Verminderung des Muskelkaliums und eine Zunahme des zellulären Natriums, auch SINGER u. Mitarb. (1953) kamen bei Menschen zu ähnlichen Ergebnissen (8, 53).

Der Anstieg von Kalium bei nicht kompensierter metabolischer Azidose ist etwas größer als

in der vergleichbaren respiratorischen Azidose mit gleichem pH - Wert. Ein pH - Koeffizient von - 6 mval/l pro pH - Einheit wurde bei Experimenten mit Hunden gefunden (49). Auf der anderen Seite ist der Anstieg der Plasma - Phosphate etwas geringer als bei der respiratorischen Azidose. Experimente mit Hunden ergaben einen pH - Koeffizienten von - 1 mval/l pro pH - Einheit (49,56). Der Anstieg der Phosphate ist einem intrazellulären Abfall des pH - Wertes zuzuschreiben, woraus ein Aufspalten organischer Phosphatverbindungen resultiert (LAWACZECK 1924, GUEST & RAPOPORT 1941) (30, 18).

Die nicht kompensierte metabolische Alkalose zeigt einen Anstieg der Pufferbasen, da die Protein-Anionen und HCO_3^- vermehrt sind. Der Anstieg der Pufferbasen muß durch einen Anstieg von Nicht-Puffer-Anionen (besonders Cl^-) oder durch einen Anstieg von Kationen (besonders Na^+) kompensiert werden (49, 51).

Störungen im Elektrolythaushalt und im Säure-Basen-Gleichgewicht können bei Vergiftungen auftreten zum einen durch direkte Einwirkung der Gifte oder ihrer Abbauprodukte auf den Stoffwechsel (z.B. Enzymblockaden), zum andern über eine Hyper- oder Hypoventilation, Nierenfunktionsstörung, Erbrechen und Durchfälle. Bei langdauerndem Koma verursacht die metabolische Azidose infolge fehlender Nahrungszufuhr, besonders aber bei Nierenversagen als Folge der fehlenden Ausscheidung der körpereigenen Abbauprodukte schwere Entgleisungen des zellulären Stoffwechsels und damit vitale Störungen des gesamten Organismus.

Bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion kann sowohl die normale Ausscheidung von Stoffwechselprodukten betroffen sein, als auch die Ausscheidung körperfremder, die Vergiftung verursachende Verbindungen. Dieser Effekt ist auf zwei Wegen denkbar: eine direkte Wirkung auf die harnproduzierenden Strukturen; eine indirekte Wirkung z. B. infolge einer Kreislaufinsuffizienz, mangelnder O_2 - Versorgung usw. mit den Folgeschäden Minderdurchblutung, Abnahme der Filtration bzw. Sekretion und Hypoxie.

Um diese Entgleisungen des Stoffwechsels und der Organfunktionen mit ihren Auswirkungen auf den Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt bei Patienten mit Schlafmittelvergiftungen festzustellen und möglicherweise einige ihrer Ursachen aufzudecken, wurden die folgenden Untersuchungen vorgenommen.

VII. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A) METHODE

1) Das im Rahmen dieser Arbeit statistisch ausgewertete Krankengut

Es handelt sich um die Auswertung der Krankenblätter von 350 Patienten mit exogenen Intoxikationen aus den Jahren 1965 - 1968 der Intensivpflegestation der II. Medizinischen Klinik der Universität Mainz. Von diesen 350 Vergiftungsfällen wiesen 270 Schlafmittelvergiftungen auf, entsprechend 77 % der mit einer Intoxikation eingelieferten Patienten. Die überwiegende Anzahl der Schlafmittelvergifteten waren Frauen, nämlich 171 von 270, das sind 69 % (Tab. 2)

	männlich	weiblich	Summe
Fälle	99	171	270
Prozent	37	63	100

Tab. 2: Anzahl der Schlafmittelvergiftungen

Diese Zahlen stimmen gut überein mit den Beobachtungen HOERNSTEINS aus den Jahren 1930 - 1940, in dessen Krankengut sich 69 Frauen und 20 Männer befanden (22). Unter den Patienten mit Schlafmittlvergiftung von A. SCHMIDT fanden sich bei 50 Fällen 38 Frauen und 12 Männer, während bei MARRI von 214 Patienten 57 % Frauen waren (45, 33).

Von den 3 tödlichen Schlafmittelintoxikationen waren im eigenen Krankengut 2 Frauen und 1 Mann. Von den 7 tödlichen Vergiftungen A. SCHMIDTS betrafen 4 Frauen und 3 Männer. Das Alter der Patienten lag zwischen 15 - 80 Jahren. Der Großteil unserer Patienten stand zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Tab. 3). Über 90 % unserer Patienten nahmen die Schlaftabletten in suizidaler bzw. demonstrativer Absicht. Die meisten dieser Suizidversuche sind als abnorme Erlebnisreaktionen nach ehelichen Zwistigkeiten, Liebeskummer, geschäftlichen und beruflichen Schwierigkeiten aufzufassen.

Alter in Jahren	15-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Summe
Männer %	1	13	4	9	5	3	2	37
Frauen %	9	14	14	9	8	5	4	63
Summe %	10	27	18	18	13	8	6	100

Tab. 3: Aufteilung der Schlafmittelvergifteten in Altersgruppen

2. Die verwendeten klinischen Parameter

a) Elektrolyt- und Säure-Basen-Werte

Das Hauptanliegen dieser Arbeit ist, Elektrolyt- und Säure-Basen-Werte aus einem größeren Kollektiv von Schlafmittelvergifteten auf eine mögliche Abhängigkeit zu verschiedenen Faktoren wie Schweregrad der Schlafmittelvergiftung, Schlafmittelart, Latenzzeit bis zur Aufnahme, Erbrechen, Blutdruck, Temperatur, Alter des Patienten, Alkoholgenuß, peripherer und/oder zentraler Atemfunktionsstörung zu überprüfen.

Bezüglich des Elektrolythaushaltes wurden den Krankenblättern folgende Serumelektrolytwerte entnommen: Kalium (Norm 3,6 - 5,4 mval/l) und Natrium (135 - 145 mval/l). Nur mit Hilfe der Einlieferungswerte der Patienten ist es möglich, sich ein Bild über die durch keine Therapie verfälschte Serumbilanz der Schlafmittelvergiftung zu machen. Später ermittelte Werte und klinische Angaben die erst nach intensiven therapeutischen Maßnahmen gemessen wurden, mußten deshalb verworfen werden.

Um den Säure-Basen-Status der Patienten zu erfassen, wurden der pH - Wert (Norm 7,35 - 7,42), $p\text{CO}_2$ (34 - 45 Torr), der Basen-Überschuß (- 2,3 bis + 2,3), das Standardbikarbonat (21,3 - 24,8 mval/l) und die Pufferbasen (46,1 mval/l) zur statistischen Auswertung herangezogen. Für die Bestimmung dieser Blutwerte wurde die Meßanordnung der Firma RADIOMETER, Kopenhagen, benutzt. Dabei wurden wiederum nur die klinischen Daten der Patienten berücksichtigt, deren Blut gleich bei der Einlieferung abgenommen wurde. Dadurch wird verständlich, daß von ursprünglich 270 Schlafmittelvergiftungen nur 114 Fälle zur statistischen Auswertung verwendet werden konnten. Es muß betont werden, daß die Krankenblätter unausgelesen in chronologischer Reihenfolge ausgewertet wurden.

b) Blutdruck, Puls, Latenzzeit

Zur routinemäßigen Untersuchung am Patienten gehört die Messung des Blutdruckes, die i. a. nach der Methode von RIVA-ROCCI vorgenommen wird. Sie ist bei Schlafmittelvergifteten ebenso wie bei anderen akuten Notfällen insofern aufschlußreich, als sie eine Beeinträchtigung der Kreislauffunktionen bzw. drohenden Schock durch eine kleine Blutdruckamplitude, stark erniedrigten systolischen Blutdruck oder Fehlen des diastolischen Blutdruckes anzeigen kann, ohne daß äußere klinische Symptome am Patienten darauf hinweisen müssen. Die in die statistische Datenverarbeitung aufgenommenen Werte sind die Blutdrucke bei Aufnahme der Patienten.

Das Gleiche gilt für den Puls, der ebenso wie der Blutdruck ein feiner Gradmesser für die Herz-Kreislauffunktion des Organismus ist. Ein beschleunigter Puls kann sowohl auf eine bedrohliche Kreislaufstörung als auch auf eine Erhöhung der Körpertemperatur hinweisen, welche eine Aspirationspneumonie zur Ursache haben kann.

Als Latenzzeit ist die Zeit vom Einnehmen des Schlafmittels, sei es in Tabletten oder in flüssiger Form, bis zur klinischen Aufnahme des Patienten definiert. Die mittlere Latenzzeit betrug bei unseren statistisch verwerteten Patienten etwa 9 Stunden, in einigen Fällen waren über 24 Stunden bis zur Einlieferung vergangen.

3. a) Klassifikation der Patienten nach Schweregraden

Das klinische Bild der akuten Intoxikation ist nicht nur von den chemischen und pharmakologischen Eigenschaften des Schlafmittels und der eingenommenen Menge abhängig, sondern neben vielen anderen Faktoren auch vom Lebensalter, von dem Kräftezustand und der Gewöhnung des Vergifteten.

Um Patienten mit gleich schwerem klinischen Erscheinungsbild vergleichen zu können, wurden die Vergifteten in 5 Gruppen eingeordnet, die den jeweiligen Schweregrad der Vergiftung erkennen lassen. Dabei wurde das Schema von REED, DRIGGS und FOOTE (41) übernommen, das hauptsächlich auf der Beeinträchtigung des Zentralnervensystems, der Atmung und des Kreislaufs basiert. Diese Einteilung beruht hauptsächlich auf den klassischen Narkosestadien, welche leicht verändert diesem Problem angepaßt wurden:

- | | |
|------------|---|
| Gruppe 0 | Der Patient schläft, kann aber geweckt werden und ist fähig, Fragen zu beantworten, im Bett aufzusitzen, Flüssigkeit zu trinken usw. |
| Gruppe I | Der Patient ist komatös, zieht sich aber vor schmerzhaften Reizen wie Injektionen, Puffen und Knüffen zurück. Er hat keine Kreislaufinsuffizienz, und alle Reflexe sind erhalten. |
| Gruppe II | Der Patient reagiert nicht auf schmerzhaft Reize, aber er hat keine Atem- oder Kreislaufschwäche, und alle oder die meisten seiner Reflexe sind vorhanden. |
| Gruppe III | Die meisten oder alle Reflexe des Patienten fehlen, aber er hat keine Atem- oder Kreislaufstörung. |
| Gruppe IV | Die meisten oder alle Reflexe des Patienten fehlen. Außerdem hat er noch |

eine Atemdepression mit Zyanose oder Kreislaufinsuffizienz und Schock oder beides.

Unter Kreislaufinsuffizienz, -schwäche, -störung wird eine Beeinträchtigung der Blutversorgung der Organe verstanden, welche durch Vasokonstriktion, Vasodilatation, durch ein Volumenmangel oder durch unzureichende Herzfähigkeit verursacht ist. Die Symptome eines Schocks sind: eine blasse, mit kaltem Schweiß bedeckte Haut, ein unregelmäßiger weicher, beschleunigter Puls, starker Blutdruckabfall, kühle Extremitäten, zyanotische Akren, eventuell weite Pupillen, oberflächliche Atmung, Bewußtlosigkeit.

Bei Auswertung der Reflexprüfung sollte die Hauptaufmerksamkeit den Sehnenreflexen gelten, denn REED und Mitarbeiter fanden, daß die Prüfung der Pupillenreflexe und besonders des Cornealreflexes sehr oft uncharakteristisch ausfällt. Im Gegensatz zu der herrschenden Lehrmeinung machten sie die Erfahrung, daß oft der Cornealreflex als erster verschwand und als letzter Reflex sich wieder einstellte (41).

b) Komplikationen: Erbrechen, Atemstörungen, Alkoholgenuß

Zwölf Prozent unserer Patienten hatten nachweislich erbrochen. Die Zahl ist unsicher, weil nicht immer gezielt danach gefragt wurde und zum andern die Patienten oft in nicht ansprechbarem Zustand in der Klinik ankamen. Durch das Erbrechen des Mageninhaltes ist die in Wirklichkeit resorbierte Menge des Schlafmittels kleiner, als es der eingenommenen Tablettenzahl entspricht.

Unter unseren Schlafmittelvergifteten befanden sich 21 Prozent mit Atemstörungen. Davon 8 % mit zentraler Atemdepression, 9 % mit peripherer Atembehinderung und 4 % mit zentralen und peripheren Atemstörungen. Die zentrale Atemdepression entsteht durch direkte toxische Einwirkung des Schlafmittels auf das Atemzentrum, während die periphere Atembehinderung durch eine mechanische Verlegung der Atemwege hervorgerufen wird. Als Atembehinderung kommen eine zurückgezogene Zunge, eine schlechte Lagerung des Patienten, sowie Schleim und Erbrochenes in den Atemwegen in Frage. Diese Störungen müssen durch Intubieren und Absaugen beseitigt werden, während man die Patienten mit zentraler Atemdepression künstlich beatmen muß (32).

Zehn Prozent der Männer und 7 % der Frauen des Krankengutes hatten nachweislich kurz vorher, gleichzeitig oder nach der Schlafmitteleinnahme auch alkoholische Getränke zu sich genommen. Durch die synergistische Wirkung des Alkohols kann der Schweregrad der

Schlafmittelintoxikation wesentlich stärker sein, als nach der alleinigen Schlafmitteldosis zu erwarten wäre.

4. Einteilung und Zuordnung der Schlafmittel

Die Schlafmittelverbindungen wurden in folgende Gruppen eingeteilt (nach KUSCHINSKY und LÜLLMANN): Monoureide, Barbiturate und Piperidinderivate, die in höherer Dosierung einen sedativen bzw. einen hypnotischen Effekt haben. Die Monoureide, Barbiturate und Piperidinderivate wirken gleichartig; sie unterscheiden sich nur quantitativ. Ihre Hauptwirkung ist eine Hemmung des Zentralnervensystems, die als sedative, hypnotische oder narkotische Wirkung ausgenützt wird (26).

Wie aus Tab. 4 zu entnehmen ist, wurde von unseren Patienten am häufigsten (27 %) NOLUDAR (Methyprylon) eingenommen, oft zusammen mit anderen Schlafmitteln. Vierzehn Prozent der Patienten griffen nach VESPARAX und SPEDA, welche Barbitursäurederivate enthalten. MOESCHLIN hebt besonders die Gefährlichkeit des DORIDEN hervor, das mit NOLUDAR in die Gruppe der Piperidinderivate gehört. Bevor dieses Produkt in der Schweiz unter Rezeptpflicht gestellt wurde, stand diese Schlafmittelvergiftung an erster Stelle (36).

22 % der Patienten benutzten zu ihren Suizidversuchen Mischpräparate, die außer hypnotisch wirksamen noch folgende Verbindungen enthielten: Benzopyrimidin-Abkömmlinge (z.B. METHAQUALON, sedativ wirksam), Pyrazol-, Chinin-, para-Aminophenolderivate, sowie Coffein und Salizylate. Diese Gruppen ergaben zu kleine Zahlen, um daraus statistisch sichere Informationen zu gewinnen.

Handelsname	Freiname	Frauen	Männer	Einnahmen zusammen
ABASIN	Carbromal	1		1
ADALIN	Carbromal	5	3	8
ALLIONAL	Aprobarbital	1		1
BAYDORM	Carbromal	1		1
BELLADENAL	Phenobarbital	2		2
COMITAL	Pheno-+Methylpheno- barbital	1		1
COMMOTIONAL	Phenobarbital	1		1
DIUDORM	Glutethimid+Metha- qualon	3		3
DOLVIRAN	Phenobarbital	1	3	4
DORMOPAN	Carbr.+Hexo-+Cyclo- barbital	6	2	8
DOROMA	Carbromal	2	1	3
EVIPAN	Hexobarbital		1	1
HALBMOND-Tbl.	Carbr.+Bromisoval	4	3	7
ITRIDAL	Cyclobarbital	3	2	5
LAGUNAL	Carbromal	1	1	2
LONARID	Amobarbital	1		1
LUMINAL	Phenobarbital	3	2	5
MEDINAL	Barbital	2	1	3
MEDOMIN	Heptabarbital	8	1	9
METROTONIN	Amobarbital	1		1
NEODORM	Pentobarbital	5	1	6
NERVOOPT	Pheno-+Barbital	3	2	5
NEUROVEGETALIN	Pheno-+Amobarbital	1		1
NOLUDAR	Methypylon	42	40	82
OPTALIDON	Blutalbitol	7		7
PERSEDON	Pyrithyldion	1		1
PHANODORM	Cyclobarbital	5	3	8
PROMINAL	Methylphenobarbital	1		1
QUADRONOX	Barbital	3	2	5
REBUSO	Carbromal+Bromisoval	7		7
REPOCAL	Pentobarbital	2		2
RESEDORM	Apro-+Butabarbital	3	2	5
SEDOVEGAN	Phenobarbital	1		1
SEKUNDAL	Carbr.+Bromisoval	1	4	5
SPEDA	Vinylbital	11	2	13
STADADORM	Amobarbital	1		1
STAURODORM	Carbr.+Methaqualon	2		2
VESPARAX	Seco-+Brallobarbital	22	7	29
VITANERTON	Barbital	3		3
Sedativa		39	9	48
Schlafmittel unbek. Art		54	23	77
Zusammen		261	115	376

Tab. 4: Schlafmittel, die isoliert oder miteinander kombiniert von den Patienten eingenommen wurden.

5. Statistische Auswertungsverfahren

a) Varianzanalyse

Um die in mehreren Stichproben festgestellten Mittelwerte eines Merkmals simultan miteinander vergleichen zu können, (in dieser Arbeit: Vergleich von Vergiftungen mit Monoureiden, Barbituraten, Piperidinen, Parathion, Mischpräparaten sowie von verschiedenen klinischen Vergiftungs-Schweregraden (s. S. 29)) werden die einzelnen Parameter (Na^+ , HCO_3^- , Puls usw.) einer einfachen Varianzanalyse unterworfen.

Der Grundgedanke der Streuungszerlegung (Varianzanalyse) besteht darin, die Summe der Abweichungsquadrate einerseits und die Anzahl der Freiheitsgrade andererseits in zwei (oder mehr) Komponenten zu zerlegen und diese Komponenten untereinander zu vergleichen. Voraussetzung ist, daß das Beobachtungsmerkmal in den einzelnen Grundgesamtheiten, denen die Stichproben entstammen, normal verteilt ist und die gleiche Variabilität besitzt (7).

Ausgangspunkt ist die Annahme, daß das Merkmal in jeder der Grundgesamtheiten dieselben Mittelwerte und Streuungen hat (Nullhypothese!). Falls dies richtig ist, kann man alle Stichproben zu einer einzigen zusammenfassen und daraus den Mittelwert ("Gesamtmittelwert") und die Summe der Abweichungsquadrate (bezogen auf den Gesamtmittelwert) berechnen. Letztere wird mit "Summe der Abweichungsquadrate insgesamt" bezeichnet. Ferner kann man in jeder einzelnen Stichprobe den Mittelwert und die Summe der Abweichungsquadrate (bezogen auf den jeweiligen Stichprobenmittelwert) berechnen. Die Zusammenfassung dieser Abweichungsquadrate zu einem einzigen Wert heißt "Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen". Schließlich kann man das Abweichungsquadrat jedes einzelnen Stichprobenmittelwertes vom Gesamtmittelwert bilden und aus diesen Werten eine Summe der Abweichungsquadrate zwischen den Gruppen berechnen. Die Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen zusammen mit der Summe der Abweichungsquadrate zwischen den Gruppen ergibt die "Summe der Abweichungsquadrate insgesamt". Damit wird eine Aufteilung der letzteren erhalten. Parallel hierzu läßt sich eine Aufteilung der Freiheitsgrade vornehmen (7).

Dividiert man die einzelnen Quadratsummen durch die zugehörige Anzahl von Freiheitsgraden, so erhält man zwei Varianzen, die als "Varianz innerhalb der Gruppen" und "Varianz zwischen den Gruppen" bezeichnet werden. Die entscheidende Überlegung besteht in folgendem: Falls die Nullhypothese zutrifft, so muß die Varianz zwischen den

Gruppen mit der Varianz innerhalb der Gruppen bis auf Abweichungen höchstens zufälliger Art übereinstimmen. Der Vergleich der beiden Varianzen wird mit dem F-Test durchgeführt. Hierbei wird die Varianz zwischen den Gruppen zur Varianz innerhalb der Gruppen ins Verhältnis gesetzt.

Wenn die Varianz zwischen den Gruppen signifikant größer ist als die Varianz innerhalb der Gruppen, bedeutet dies: Das Stichprobenmaterial ist in sich nicht homogen; das Beobachtungsmerkmal besitzt also nicht in allen Grundgesamtheiten, aus denen die Stichproben entnommen wurden, dieselbe Verteilung. Die Werte der Meßgrößen in den einzelnen Gruppen sind unterschiedlich groß. Ergibt sich kein signifikanter F-Wert, so schließt man, daß die beobachteten Differenzen zwischen den Gruppenmittelwerten rein zufälliger Art sind (s. Varianztab. S. 50) (7). Ein F-Wert wird als signifikant bezeichnet, wenn er den bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ resp. $0,01$ und der betr. Zahl von Freiheitsgraden tabellierten Wert erreicht oder überschreitet.

b) Korrelation und Regression

Die Statistik hat einen Meßausdruck zur Quantifizierung des Zusammenhanges zweier oder mehrerer Merkmale entwickelt, den man im Falle einer geradlinigen Beziehung, auf die wir uns hier beschränken wollen, Korrelationskoeffizient nennt. Er wird i. a. mit r abgekürzt und ist so aufgebaut, daß sich im Falle einer vollständigen Korrelation, die eine funktionelle Eindeutigkeit beinhalten würde ($y = f(x)$), der Wert 1 ergibt und im Falle der völligen Abwesenheit jeder Beziehung der Wert 0. Man erhält bei vollständiger positiver Korrelation den Wert +1, bei vollständiger negativer Korrelation den Wert -1. Unter dem Koeffizienten der Produkt-Momentkorrelation nach PEARSON BRAVAIS versteht man den Ausdruck:

$$r = \frac{\text{Kovarianz}(x, y)}{\text{Varianz}(x) \cdot \text{Varianz}(y)}$$

da sich die Anzahl der Freiheitsgrade in Zähler und Nenner weghebt, ergibt sich

$$r = \frac{S(x - m_x) \cdot (y - m_y)}{S(x - m_x)^2 \cdot S(y - m_y)^2}$$

Man benötigt also lediglich die Summe der Abweichungsprodukte und die beiden Summen der Abweichungsquadrate (7).

Zumeist lautet das Problem: Ist das aus einer Stichprobe (z. B. 119 Patienten mit den Variablen K^+ , Na^+ , pH, Puls, Latenzzeit, Alter usw. s. Korrelationstab. S. 60) errech-

nete r signifikant von Null verschieden? Der Stichproben-Korrelationskoeffizient ist also eine Zufallsgröße mit einer gewissen Variabilität und einer Häufigkeitsverteilung. Überschreitet der beobachtete Stichprobenkorrelationskoeffizient einen gewissen signifikanten Wert, so sieht man die beiden Merkmale als tatsächlich miteinander korreliert an. Wenn auf diese Weise das Bestehen einer Abhängigkeit zwischen zwei Merkmalen sichergestellt wird, so besagt dies noch nichts über die Art des Zusammenhanges.

Welche Werte ein Merkmal annehmen kann, wenn der Wert des anderen bekannt ist, läßt sich mit Hilfe der Regressionsrechnung ermitteln (7). Der Regressionskoeffizient $b_{y/x}$ gibt an, um wieviel der Wert des Merkmals Y sich im Durchschnitt ändert, wenn der Wert des Merkmals X um eine Einheit (Maßeinheit) zunimmt. Er wird nach der Formel

$$b_{y/x} = \frac{\text{Kovarianz } (x, y)}{\text{Varianz } (x)} = \frac{S(x - m_x) \cdot (y - m_y)}{S(x - m_x)^2}$$

berechnet. Entsprechendes gilt für den Regressionskoeffizienten $b_{x/y}$. Die beiden Regressionskoeffizienten sind durch die Beziehung $b_{y/x} \cdot b_{x/y} = r^2$ mit dem Korrelationskoeffizienten r verbunden.

Hat man ein Paar von Beobachtungswerten x und y (in unserem Fall Na^+ und pH, Pufferbasen und Na^+ usw. (s. S. 53), so kann man dieses Wertepaar durch einen Punkt in einem rechtwinkligen Koordinatensystem markieren. Liegen mehrere Beobachtungspaare (x, y) vor, so erhält man ebenso viele Punkte. In vielen Fällen, bei denen der Wert y des Merkmals Y in einem kausalen oder korrelativen Abhängigkeitsverhältnis zu dem Wert x des Merkmals X steht, beobachtet man, daß die Punkte, die den Beobachtungspaaren (x, y) entsprechen, nahezu auf einer geraden Linie liegen. Es fragt sich nun, durch welche gerade Linie diese Beziehung "am besten" dargestellt werden kann, oder mit anderen Worten: durch welche Gerade können die vorliegenden Punkte am besten ausgeglichen werden? Hierzu wählt man diejenige Gerade, deren Steigung b mit dem Regressionskoeffizienten $b_{y/x}$ übereinstimmt:

$$b = b_{y/x} = \frac{\text{Summe der Abweichungsprodukte } (x, y)}{\text{Summe der Abweichungsquadrate } (x)} = \frac{S(x - m_x) \cdot (y - m_y)}{S(x - m_x)^2}$$

und deren Lage (Abstand vom Koordinatenursprung auf der Ordinatenachse) folgendermaßen berechnet wird: $a = m_y - b \cdot m_x$, wobei m_x und m_y die arithmetischen Mittel der beobachteten Merkmalswerte x und y bedeuten (7).

B. ERGEBNISSE

In Tabelle 5 werden klinische Werte der Schlafmittelgruppen der Monoureide, Barbiturate und Piperidinderivate verglichen mit einem Rest von Intoxikationen, die durch Schlafmittel-Mischpräparate hervorgerufen wurden und 5 Parathion Vergiftungen. Dabei fällt auf, daß die Mittelwerte sowohl des Elektrolyt- als auch des Säure-Basen-Haushaltes im Bereich der Norm liegen. Bei den Monoureiden, Piperidinen und Mischpräparaten findet man eine leichte Erhöhung des Pulses, was aber statistisch nicht gesichert ist, wie die Varianzanalyse der Gruppen zeigt (s. Varianztab. S. 50). Auffällig ist bei den Phosphorsäureester-Vergiftungen der niedrige pCO_2 von 30 Torr. Daher zeigt die einfache Varianzanalyse der Gruppen für pCO_2 einen hohen F-Wert mit einer Signifikanz von $p < 0,01$.

Wie die Basen-Überschußwerte der Tab. 5 zeigen, besteht ein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Stoffwechsellage zwischen Schlafmittelintoxikationen und E - 605 (Parathion)-Vergiftungen. Mit -5,2 mval/l des base-excess (Norm: -2,3 bis +2,3 mval/l) wird eine azidotische Störung der Phosphorsäureester-Vergiftungen deutlich angezeigt. Dieser Wert von -5,2 mval/l des Basen-Überschusses wird bestätigt durch die Varianzanalyse zwischen den Gruppen (S. 50), welche mit $F = 3,021$ einen signifikanten Gruppenunterschied zeigt. Außerdem ist das Standard-Bikarbonat bei den E - 605 -Vergiftungen mit 21 mval/l (Norm 21,3 - 24,8) deutlich niedriger gegenüber den Schlafmittelgruppen, deren Bikarbonatwerte normal sind. Dieses Verhalten der Standardbikarbonat-Werte zwischen den Gruppen deutet ebenfalls auf eine Azidose der Parathion-Vergifteten hin. Leider läßt sich dieser Wert mittels der einfachen Varianzanalyse zwischen den Gruppen nicht statistisch sichern (s. Varianztab. 1, Variable 5, S. 50).

Da der pH - Wert der E - 605 - Fälle im Bereich der Norm liegt und sowohl das Standard-Bikarbonat als auch das pCO_2 vermindert sind, muß man bei ihnen eine kompensierte metabolische Azidose annehmen. Das niedrige pCO_2 der E - 605 - Vergifteten läßt sich als Reaktion des Organismus auf das erniedrigte Standard-Bikarbonat erklären, welcher versucht, durch vermehrtes Abatmen der Kohlensäure den normalen Bikarbonat/Kohlensäure Quotienten von 18 : 1 wiederherzustellen. Hinzu kommt die starke Dyspnoe dieser Patienten, die auf den Spasmus ihrer Bronchien und das Lungenoedem mit einer Tachypnoe und Hyperventilation antworten.

	Monoureide	Barbiturate	Piperidine	Mischpräp.	Parathion
Gruppe	1	2	3	4	5
Fallzahl	11	58	13	12	5
K ⁺	4,2	4,1	4,0	4,3	3,9
s _x ⁻	±0,27	±0,09	±0,13	±0,34	±0,20
Na ⁺	137	141	140	140	142
s _x ⁻	±2,21	±0,94	±1,89	±1,87	±2,59
pH	7,42	7,43	7,42	7,41	7,40
s _x ⁻	±0,02	±0,01	±0,01	±0,02	±0,03
pCO ₂	40	38	40	36	30
s _x ⁻	±1,45	±0,93	±1,59	±1,52	±4,08
Standardbikarbonat	25	24	25	24	21
s _x ⁻	±1,26	±0,32	±0,67	±1,06	±1,69
Basenüberschuß	1,8	0,5	1,3	0,1	-5,2
s _x ⁻	±1,57	±0,41	±0,85	±1,39	±3,65
Puffer-Basen	52,1	49,8	51,6	49,6	47,3
s _x ⁻	±2,51	±0,51	±1,12	±1,76	±2,06
RR syst.	130	124	116	128	118
s _x ⁻	±9,08	±3,29	±6,24	±8,51	±5,15
RR diast.	80	80	78	85	72
s _x ⁻	±5,97	±1,87	±4,33	±5,54	±7,35
Puls	103	95	101	103	93
s _x ⁻	±5,03	±2,92	±5,10	±4,39	±6,97
Latenzzeit	13,2	9,9	7,5	9,1	6,8
s _x ⁻	±5,46	±1,73	±2,86	±2,15	±3,02

Tab. 5: Verwendete toxische Substanzen

Vergleich der Mittelwert der Schlafmittelgruppen Monoureide, Barbiturate, Piperidinderivate und Schlafmittelmischpräparate untereinander und mit 5 Parathion (E - 605)-Vergiftungen, hinsichtlich von K⁺, Na⁺, Standard-Bikarbonat, Basen-Überschuß und Pufferbasen (in mval/l); pCO₂, syst. und diastolischer Blutdruck (in mmHg), Latenzzeit (in Stunden). s_x⁻ = Standardfehler des Mittelwertes.

Tabelle 6 zeigt die Elektrolyt- und Säure-Basen-Werte unserer Patienten geordnet nach dem Schweregrad der Schlafmittelintoxikation bei ihrer Einlieferung. Bei den Kaliumwerten wird ersichtlich, daß sie alle im unteren Bereich der Norm liegen (normal 3,6 - 5,4 mval/l).

Bezüglich der systolischen Blutdruckwerte fällt auf, daß sie im Schweregrad IV deutlich niedriger sind als in den anderen vier Gruppen. Dies muß per definitionem so sein, denn die Patienten, die eine Kreislaufinsuffizienz bzw. Schock bei ihrer Einlieferung aufwiesen, wurden dem Schweregrad IV zugeordnet (s. S. 29). Statistisch läßt sich dieser Blutdruckabfall der Schweregrad IV - Patienten gegenüber den anderen Gruppen allerdings nicht sichern (Varianztab. S. 51). Hinsichtlich der Blutdruckwerte scheint die biologische Variabilität derart groß zu sein, daß erst größere Kollektive signifikante Unterschiede ergeben.

Schweregrade	0	1	2	3	4
Fallzahl	24	28	15	11	13
K^+	4,3	4,0	4,0	4,0	4,3
s_x^-	$\pm 0,20$	$\pm 0,08$	$\pm 0,14$	$\pm 0,17$	$\pm 0,26$
Na^+	142	142	141	140	137
s_x^-	$\pm 1,12$	$\pm 1,30$	$\pm 1,80$	$\pm 2,66$	$\pm 1,82$
pH	7,43	7,43	7,42	7,42	7,40
s_x^-	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$
pCO_2	36	39	40	37	39
s_x^-	$\pm 0,70$	$\pm 0,77$	$\pm 2,44$	$\pm 2,04$	$\pm 2,67$
Standard-Bikarbonat	24	25,4	24,4	25,7	23,5
s_x^-	$\pm 0,04$	$\pm 0,41$	$\pm 0,76$	$\pm 1,16$	$\pm 0,74$
Basen-Überschuß	0,2	1,8	0,7	2,2	0,4
s_x^-	$\pm 0,49$	$\pm 0,54$	$\pm 0,98$	$\pm 1,41$	$\pm 0,95$
Pufferbasen	49,0	52,1	50,4	51,7	48,3
s_x^-	$\pm 0,78$	$\pm 0,63$	$\pm 1,21$	$\pm 2,56$	$\pm 1,00$
RR syst.	129	121	125	124	107
s_x^-	$\pm 5,26$	$\pm 4,07$	$\pm 6,31$	$\pm 9,11$	$\pm 5,02$
RR diast.	84	78	82	81	75
s_x^-	$\pm 2,98$	$\pm 2,61$	$\pm 4,46$	$\pm 4,56$	$\pm 3,15$
Puls	92	93	98	99	104
s_x^-	$\pm 3,85$	$\pm 3,57$	$\pm 6,62$	$\pm 1,98$	$\pm 4,67$
Latenzzeit	8,9	6,5	11,3	8,2	10,8
s_x^-	$\pm 3,29$	$\pm 1,30$	$\pm 1,71$	$\pm 1,91$	$\pm 3,11$

Tab. 6: Vergiftungsschweregrade

Mittelwerte der Schweregrade aller Schlafmittelvergiftungen für K^+ , Na^+ , Standard-Bikarbonat, Basen-Überschuß, Pufferbasen (in mval/l). pCO_2 , systolischer und diastolischer Blutdruck (in Torr), Latenzzeit (in Stunden). s_x^- = Standardfehler des Mittelwertes.

Die Varianzanalyse ergibt für die Variable 7 (Pufferbasen) eine Ungleichheit zwischen den 5 Gruppen (s. Varianztab. S. 51), was auf den Wert von 48,3 mval/l der Gruppe IV zurückgeführt werden kann (s. Tab. 6). Dieser Wert liegt aber noch wie der der anderen Gruppen im Bereich der Norm (46,1 mval/l). Da die übrigen Säure-Basen Parameter der Gruppe IV ebenfalls im Normbereich liegen, kann aus der geringen Differenz dieser Wert zu den anderen 4 Schweregraden kein Schluß hinsichtlich einer besonderen Stoffwechsel-lage dieser Patienten gezogen werden. Dies ist umso erstaunlicher, als ja die Definition des Schweregrade IV (s. S. 29) einen Schluß in dieser Richtung geradezu herausfordert.

Fünfzehn Prozent der Schlafmittelvergifteten der II. Medizinischen Klinik der Mainzer Universität wiesen bei ihrer Aufnahme eine Veränderung der Elektrolytwerte auf. Tabelle 6 dagegen zeigt normale Elektrolytverhältnisse sämtlicher Gruppen für K^+ und Na^+ im Serum.

Bezüglich des Pulses sieht man, daß er bei leichteren Vergiftungsgraden merklich erhöht ist und mit der Schwere der Intoxikation scheinbar zunimmt. Bei der Gruppe der Patienten mit den stärksten Vergiftungserscheinungen findet man eine Tachykardie. Dies läßt sich aber statistisch nicht sichern wie der F-Wert der Variablen 10 (Puls) auf Seite 51 zeigt. Wie die letzte Zeile der Tab. 6 zeigt, läßt sich kein Zusammenhang zwischen Länge der Latenzzeit und Schwere der Schlafmittelvergiftung nachweisen, was die Varianz-analyse auch bestätigt (s. S. 51).

Zwanzig Prozent der Barbituratvergiftungen weisen eine starke Beeinträchtigung der vitalen Funktionen auf wie Kreislaufstörungen, Atemdepressionen mit Zyanose und/oder Schock (Gruppe IV der Tabelle 7). Die Gruppen-Mittelwerte der Elektrolyt- und Säure-Basen-Parameter liegen dagegen selbst bei schwerster Symptomatik der Patienten im Normbereich. Sie zeigen auch keine wesentlichen Veränderungen gegenüber den anderen Schlafmittelgruppen wie Monoureiden und Piperidinderivaten (s. Tab. 5).

Schweregrade	0	1	2 + 3	4
Fallzahl	15	17	13	9
K^+	4,1	4,0	4,0	4,3
s_x^-	$\pm 0,22$	$\pm 0,11$	$\pm 0,16$	$\pm 0,38$
Na^+	142	142	143	136
s_x^-	$\pm 1,44$	$\pm 1,69$	$\pm 2,07$	$\pm 2,42$
pH	7,43	7,44	7,42	7,41
s_x^-	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$
pCO_2	35	37	40	40
s_x^-	$\pm 0,87$	$\pm 0,92$	$\pm 2,78$	$\pm 3,32$
Standard-Bikarbonat	23,4	25,1	24,4	24,2
s_x^-	$\pm 0,46$	$\pm 0,54$	$\pm 0,85$	$\pm 0,78$
Basen-Überschuß	-0,6	1,47	-0,6	0,6
s_x^-	$\pm 0,55$	$\pm 0,74$	$\pm 1,09$	$\pm 0,97$
Pufferbasen	47,7	51,9	49,6	49,6
s_x^-	$\pm 0,90$	$\pm 0,76$	$\pm 1,23$	$\pm 0,96$
RR systol.	133	128	119	107
s_x^-	$\pm 8,0$	$\pm 4,39$	$\pm 7,79$	$\pm 5,53$
RR diastol.	89	81	78	74
s_x^-	$\pm 3,98$	$\pm 2,65$	$\pm 4,72$	$\pm 2,56$
Puls	88	88	100	101
s_x^-	$\pm 5,27$	$\pm 4,59$	$\pm 5,86$	$\pm 6,26$
Latenzzeit	12,3	6,1	8,5	9,7
s_x^-	$\pm 5,11$	$\pm 1,78$	$\pm 1,71$	$\pm 2,93$

Tab. 7: Vergleich der Schweregrade der Barbituratvergiftungen

(Einteilung der Schweregrade s. S. 29) an Hand von K^+ , Na^+ , Standard-Bikarbonat, Basen-Überschuß, Pufferbasen (in mval/l), syst. und diast. Blutdruck (RR) (in mmHg), Latenzzeit in Stunden.

s_x^- = Standardfehler des Mittelwertes.

Aus Tab. 7 wird noch einmal ersichtlich, daß die Pulszahl mit der Schwere der Vergiftung scheinbar ansteigt, während der Blutdruck, besonders der systolische abfällt, was sich aber beides nicht als signifikant erweist. Wiederum wird bestätigt, daß die Latenzzeit bei den schweren Vergiftungen nicht größer ist als bei den leichten Vergiftungen.

Die Varianzanalyse ergibt für die Pufferbasen eine Ungleichheit der Gruppen, welche auf den Schweregrad 0 - Wert von 47,7 mval/l (Norm 46 - 52 mval/l) zurückzuführen ist, der gegenüber den Werten der schweren Vergiftungsgrade deutlich vermindert ist (s. Tab. 7, Zeile 7 und d. Varianztab. S. 52). Es scheint, als ob die Pufferbasen bei schweren Fällen erhöht seien gegenüber leichteren Vergiftungen mit Barbituraten. Dies ist aber nicht in Übereinstimmung zu bringen mit den Pufferbasen-Werten der Tabelle 6 (Schweregrade der Schlafmittelvergiftungen) die diese Tendenz nicht zeigen. Auch geben die pH-, $p\text{CO}_2$ -, base-excess-, Standard-Bikarbonat-Werte der Gruppen 1, 2 + 3, 4 in Tab. 7 keinen Anhalt für eine Störung des Säure-Basen-Haushaltes.

Wie aus der Korrelationskoeffizienten-Tabelle S. 60 ersichtlich wird, besteht eine signifikant positive Beziehung zwischen Na^+ einerseits und den Säure-Basen-Werten pH, Standard-Bikarbonat und Pufferbasen andererseits. Außerdem läßt sich noch ein Zusammenhang zwischen Na^+ und Calcium, sowie eine negative Korrelation zwischen Na^+ und dem Alter der Patienten feststellen. Der enge Zusammenhang zwischen Na^+ und pH, Standard-Bikarbonat bzw. den Pufferbasen ergibt sich aus der Bedeutung des Natriumbicarbonats für diese Parameter (s. Henderson-Hasselbalchsche Gleichung, Definition des Standard-Bikarbonats bzw. der Pufferbasen in dieser Arbeit). Dies wird noch einmal unterstrichen durch die signifikant positiven Korrelationskoeffizienten zwischen Standard-Bikarbonat und den Pufferbasen bzw. dem base-excess.

Weiterhin läßt sich eine positive Korrelation nachweisen zwischen Ca und pH, $p\text{CO}_2$ und systolischem Blutdruck, eine negative dagegen zwischen Calcium und der Latenzzeit. Der negative Korrelationskoeffizient von -0,21 ($p < 0,05$) bezüglich pH und $p\text{CO}_2$ bestätigt die Henderson-Hasselbalchsche Gleichung, daß nämlich pH sich umgekehrt proportional zu dem $p\text{CO}_2$ - Wert verhält.

Positiv korreliert hingegen ist der pH - Wert mit dem (Standard)-Bikarbonat, den Pufferbasen und dem Basen-Überschuß-Wert. Auffällig ist der in unserer Tabelle nachzuweisende hoch signifikante Zusammenhang ($p < 0,01$) zwischen pH und der Temperatur, über dessen Ursache die Korrelationsrechnung allerdings nichts aussagen kann.

Ferner liegen vor signifikant negative Korrelationen zwischen $p\text{CO}_2$ und dem Alter der

Patienten und Standard-Bikarbonat und der Latenzzeit. Eine signifikant positive Abhängigkeit ist zwischen Basen-Überschuß und Alter sowie Puls bzw. K^+ und der Latenzzeit nachweisbar. Das Ansteigen des systolischen Blutdruckes mit zunehmendem Alter sowie die Beschleunigung des Pulses mit steigender Körpertemperatur wird augenfällig bestätigt durch die hoch signifikanten Korrelationskoeffizienten ($p < 0,01$) zwischen diesen Parametern.

Die Korrelationsdiagramme auf den Seiten 53 - 59 zeigen (bis auf die Ausnahme pH - Standard - Bikarbonat) trotz teilweise hochsignifikanter Korrelationskoeffizienten der Wertepaare keine eindeutige Richtungstendenz. Selbst im pH - Standard-Bikarbonat Diagramm, welches eine Richtungstendenz zeigt, weichen die Streuungspunkte ziemlich weit auseinander.

In den Korrelationsdiagrammen zwischen Na^+ und pH, K^+ und Latenzzeit, pH und Standard-Bikarbonat sind die von Kreisen umgebenen Koordinatenpunkte den klinischen Schweregraden III und IV zugehörig. Wie man sieht, streuen diese Werte ebenso wie die aus den leichteren Vergiftungsstadien und liegen nicht am Rande des Streuungsdiagrammes, wie man annehmen könnte.

Bei Außerachtlassung dieser Wertepaare läßt sich die Richtungstendenz der Korrelationsdiagramme von Na^+ und pH, K^+ und Latenzzeit gleichfalls nicht erkennen, lediglich die ohnehin schon vorhandene Richtungstendenz bei pH/Standard-Bikarbonat wird etwas deutlicher.

C. DISKUSSION

Auffällig hoch erscheint die Latenzzeit von ca. 9 Std. der statistisch verwerteten Fälle von Schlafmittelvergiftungen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß in die statistische Berechnung insgesamt doch schwerere Fälle einbezogen wurden. Leichte Schlafmittelvergiftungen, zumal wenn die Tablettendosis sicher eruiert werden kann, werden oft nur zur Beobachtung in der Klinik belassen und deshalb nicht immer den üblichen Labortests unterzogen wie Patienten, deren vitale Funktionen bei der Aufnahme schwer beeinträchtigt erscheinen. Bei der Gesamtzahl von 270 Schlafmittelvergiftungen betrug die Latenzzeit nur ca. 3 Stunden.

MOESCHLIN betont, daß vor allen Dingen der diastolische Blutdruck bei schweren Schlafmittelvergiftungen erniedrigt sei (36). Diese Feststellung können wir aufgrund unserer Er-

gebnisse nicht treffen.

MATTHEW sieht den Schockzustand bei Barbituratvergiftungen als gegeben an, wenn der systolische Blutdruck bei über 50-jährigen Patienten unter 90 mmHg ist, und unter 80 mmHg, wenn die Patienten jünger als 50 Jahre sind (35). Dies ist nach heutiger Lehrmeinung kein Schock, wenn auch der Blutdruckabfall der wichtigste hämodynamische Parameter beim Schock ist. Zu der Blutdrucksenkung müssen sich nämlich noch die klinischen Symptome des Schocks gesellen, wie sie auf S. 29 beschrieben werden.

REUTER und RECHENBERG beschreiben 7 Patienten mit Schlafmittelvergiftung, bei welchen als Hauptursache des Schocks eine Extravasation von Plasma in das Interstitium beobachtet wurde. Die Ätiologie der zugrundeliegenden Kapillarpermeabilitätsstörung ist nicht bekannt. Dieser Typ von Schock kann nach Meinung der Autoren nur mit Infusionen von Plasma behoben werden. Er ist refraktär auf Vasopressin und Hydrierung mit Glucose- oder Elektrolythaltigen Flüssigkeiten (15).

Bei 45 % unserer Patienten fanden sich bei der Einlieferung subfebrile und febrile Temperaturen. Die Pulserhöhung kann im Einzelfall auch das Zeichen eines entzündlichen Geschehens in den Atemwegen sein. Im Blut kann eine Leukozytose mit Linksverschiebung bestehen, ohne daß schon pneumonische Herde vorhanden zu sein brauchen (36). Die Ursache sowohl der postnarkotischen Pneumonie als auch der Pneumonie bei Schlafmittelvergiftung liegt, sofern der Patient nicht Erbrochenes aspiriert hat, in der Herabsetzung der Gewebsresistenz der Lungen gegen die in den oberen Luftwegen stets vorhandenen Bakterien. Die Gewebsresistenz ist nämlich immer dann herabgesetzt, wenn die Durchblutung vermindert ist. Das ist bei den narkotischen Vergiftungen tatsächlich der Fall und zwar deshalb, weil die Lungen schlechter ventiliert sind, in den Lungen aber Ventilation und Zirkulation parallel geschaltet sind, so daß eine Hypoventilation immer auch eine Verminderung der Lungendurchblutung zur Folge hat (27).

Weitaus höhere Prozentzahlen dürfen bei der kombinierten Schlafmittel-Alkoholvergiftung angenommen werden; denn zum einen nehmen die Patienten unbeobachtet die alkoholischen Getränke zu sich, zum andern übergehen sie gern ihre Trinkgewohnheiten bei der Exploration oder sie werden vom Untersucher nicht gezielt danach gefragt.

DILLE und ALQUIST (1937) nahmen als eine der ersten einen Synergismus zwischen Barbitursäure und Alkohol an. Bei ihren Versuchen mit weißen Ratten stellten sie fest, daß der Grad der synergistischen Wirkung um so höher lag, je kleiner die verwendeten Dosen

waren (10). JETTER und MCLEAN (1943) spritzten Ratten intraperitoneal Alkohol und subkutan Phenobarbital (LUMINAL) ein. Der Tod der Tiere trat dann stets ein, wenn die maximale subletale Dosis von beiden Mitteln erreicht war (24). RAMSEY und HAAG (1946) studierten an 320 Mäusen die Wirkung der Natriumsalze von Seconal, Pentobarbital und Veronal für sich allein und in Kombination mit Alkohol. Sie zeigten, daß die Wirksamkeit der Barbiturate bei Kombination mit Aethylalkohol wesentlich verstärkt sein kann (40).

A. HERMANNNS schildert sieben Fälle von Schlafmittelvergiftungen, bei welchen der Tod durch kombinierte Einnahme von Alkohol und Barbituraten nach wenigen Stunden eintrat (21).

SPRANGER (1964) wies anhand von 52 Versuchspersonen nach, daß bei vorausgegangener Verabreichung von Butabarbituraten eine verhältnismäßig geringe Alkoholzufuhr von 1/2 Liter Bier zu schwerster Trunkenheit führen kann (54).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt OSTERHAUS, der bei abendlicher Einnahme eines Durchschlafmittels am folgenden Tage nach Alkoholgenuß einen stärkeren Trunkenheitsgrad nachwies, als von alleiniger Alkoholzufuhr zu erwarten war (39).

Um zu untersuchen, ob der Alkohol-Barbital-Synergismus auf additiver oder potenziierter Wirkung beruhe, prüften FEARN und HODGES (1953) an 150 Mäusen, welche Menge einerseits bei isolierter und andererseits bei kombinierter Verabreichung von Amylobarbital und Alkohol nötig ist, um bei 50 % der Tiere eine Anaesthetie von mindestens einer Stunde herbeizuführen. Es zeigte sich, daß mit steigender Barbitaldosis die Alkoholdosis entsprechend herabgesetzt werden mußte. Gleiche Ergebnisse erzielten die Autoren an 300 Mäusen, als sie die zur Erreichung einer 50 % Letalität erforderliche Dosis bestimmten (5). Sie kamen mittels graphischer Darstellung ihrer Ergebnisse zu dem Schluß, daß bei kombinierter Wirkung von Alkohol und Amylobarbital nicht ein potenzierender, sondern lediglich ein additiver Synergismus vorliegt (57).

Die Serumwerte für Chlor und Calcium wurden bei ca. 35 % der Patienten wegen ihrer geringen Bedeutung nicht sofort bei der Aufnahme bestimmt und blieben deswegen unberücksichtigt. In 32 % der Fälle, in denen der Vergiftungsgrad der Patienten als nicht so schwer erschien und kein Hinweis auf das Vorliegen einer Azidose oder Alkalose bestand, wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme lediglich pH (im Urin), Na^+ und K^+ im Serum bestimmt, so daß kein umfassender Überblick über den Mineral- und Säure-Basen-Haushalt des Patienten

bei seiner Einlieferung möglich war.

Die Intensivtherapie erfordert Sofortmaßnahmen u.a. Infusionen, die Elektrolyt- und Pufferlösungen enthalten, so daß sich die Blutwerte innerhalb weniger Stunden ändern können. Deshalb sind Werte, selbst wenn sie in relativ kurzer Zeit nach Aufnahme des Patienten bestimmt werden, durch therapeutische Maßnahmen beeinflusst. Sie repräsentieren somit nicht mehr die blutchemischen Werte des Vergifteten zum Zeitpunkt seiner Einlieferung.

Frühere Ergebnisse von Autoren, die Veränderungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt von Schlafmittelvergifteten festgestellt haben, können wir aufgrund unserer mit Hilfe der Varianzanalyse durchgeführten statistischen Berechnungen nicht bestätigen. Bei unseren Untersuchungen, die auf einem größeren Kollektiv von Schlafmittelvergifteten basieren, ergibt sich kein Anhalt dafür, daß die pharmakodynamische Wirkung der Schlafmittel direkt den Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushalt beeinflusst, oder daß Schlafmittelvergiftungen zwangsläufig mit Ionenverschiebungen und Pufferstörungen einhergehen.

Dies widerspricht den Erfahrungen MOESCHLINS, der bei seinen Patienten häufig ein sog. "Hypokaliämie-EKG" fand (36). STAIB und Mitarbeiter beobachteten an Kaninchen, die mit Äthyl- (methyl-butyl) -thiobarbitursäure (TRAPANAL) narkotisiert wurden, einen Abfall des Kalium im Plasma. Natrium und Chlor blieben praktisch unverändert, während Calcium in Trapanalnarkose beim Tier einen statistisch gesicherten, beim Menschen einen nicht signifikanten Abfall zeigte (55). Von OHLSSON wurde eine gewisse Abhängigkeit zwischen dem Ausmaß des Absinkens des Blutcalciumspiegels beim Kaninchen und der Menge des zugeführten Schlafmittels (LUMINAL) festgestellt. Allerdings verändert sich der Blutcalciumspiegel des Kaninchens nicht, wenn das Schlafmittel in geringer Dosis zugeführt wurde (38).

Es gilt aber zu überlegen, daß klinische Symptome einer Schlafmittelvergiftung in einzelnen Fällen auf der Wirkung einer den Schlafmittelpräparaten oft zugesetzten pharmakologischen Gruppen wie Pyrazol-, Chinin-, para-Aminophenolderivate, sowie Coffein und Salizylate beruhen können. So wird z.B. bei einer Salizylsäurevergiftung nach einer anfänglichen Alkalose eine späte metabolische Azidose beobachtet (11).

Nach LOENNECKEN sind Elektrolytverschiebungen bei Schlafmittelvergifteten am ehesten dann zu erwarten, wenn viel infundiert werden muß, z.B. bei Darmatonie. Sofern die Peristaltik rasch in Gang kommt und der Vergiftete Nahrung zu sich nimmt bzw. für die

Dauer der Bewußtlosigkeit ernährt werden kann, bleibt der Elektrolythaushalt weitgehend in normalen Grenzen (32).

Elektrolytverschiebungen treten möglicherweise auch bei der forcierten Diurese mit Alkalisierung des Urins ein, die eine beschleunigte Ausscheidung der Hynotika bewirkt (20, 29). Diese Veränderungen können hier nicht erfaßt werden, weil nur die Serumionen und Säure-Basen-Werte des Aufnahmetages unserer Patienten in den statistischen Berechnungen berücksichtigt werden.

Wenn in Einzelfällen Veränderungen der Ionenwerte und des pH - Wertes gesehen werden, dann sind sie nach unserer Meinung nicht auf direkte pharmakologische Wirkung der Schlafmittel zurückzuführen, sondern auf andere Faktoren wie Respiration (zentrale oder periphere Atemstörung), Narkosetiefe, Kreislaufstörungen bzw. Schock und Hypoxydose. Diese Faktoren bewirken in erster Linie eine Verminderung der Pufferkapazität des Blutes und damit eine Azidose.

Somit ist daran zu denken, daß Elektrolytstoffwechselstörungen bei Schlafmittelintoxikationen auf eine Azidose zurückzuführen sind. Als Bekräftigung dieser Ansicht fanden wir in einer Korrelationsrechnung verschiedener klinischer Variablen eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen pH einerseits und Standard-Bikarbonat, Pufferbasen und dem Serumnatrium andererseits, sowie zwischen Calcium und pH bzw. $p\text{CO}_2$.

Auch andere Faktoren spielen möglicherweise eine Rolle. So ergab sich rechnerisch eine statistisch auffällige Beziehung von K^+ im Serum zu der Latenzzeit, Calcium und systolischem Blutdruck, Na^+ und Alter, pH und Temperatur, Standard-Bikarbonat und Latenzzeit (s. Korr. Tab. S. 60).

Unsere Untersuchungen weisen darauf hin, daß bei Schlafmittelvergifteten prophylaktische Elektrolytinfusionen ohne labortechnische Bestimmung der einzelnen Serumelektrolyte fehl am Platze sind, dagegen eine vorsorgliche Infusion einer Pufferlösung, z.B. Natriumbikarbonat bei schwer erscheinenden Schlafmittelvergiftungen klinisch vertretbar ist, da diese Patienten häufig eine Azidose aufweisen.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird zunächst der pH - Wert definiert und die Meßmethoden beschrieben. Dabei wird die Konstanterhaltung der absoluten Reaktion des Blutes durch die verschiedenen Puffersysteme wie Hämoglobin-, Bikarbonat- und Phosphatpuffer erklärt. Anschließend werden die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes dargestellt, sowie die Funktionen der Niere und der Lungen als Regulatoren der Blutisohydrie geschildert.

Die Definitionen von Standard-Bikarbonat, pCO_2 , pH, Basen-Überschuß und Pufferbasen werden kurz besprochen. Eine Beschreibung der ASTRUP - Methode zur Bestimmung dieser Werte sowie eine Beschreibung der Meßapparatur schließen sich an. Die Physiologie des Wasserhaushaltes und Verteilung der Elektrolyte in den einzelnen Flüssigkeitsräumen des Organismus sowie ihre Regulation durch Adiuretin und Aldosteron werden dargestellt. Die verschiedenen Störungen des Wasserhaushaltes, die in Verbindung mit Änderungen des Natrium auftreten, werden im einzelnen beschrieben, weil ihnen eine besondere Bedeutung hinsichtlich der Infusionstherapie bei Vergifteten zukommt. Bedeutsam ist ferner das Auftreten einer Hypo- oder Hyperkaliämie bzw. -calciämie, deren Symptome erläutert werden. Anschließend werden Veränderungen der Elektrolytwerte geschildert, welche bei den einzelnen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes auftreten. Die eigenen Untersuchungen erstrecken sich auf die Darstellung der Elektrolyt- und Säure-Basen-Werte von 270 Schlafmittelvergiftungen sowie den Beziehungen ihrer klinischen Werte wie Blutdruck, Puls, Atemdepression, Kreislaufschock zu dem Vergiftungs-Schweregrad und der Vergiftungsart (betrifft pharmakologische Gruppe des Schlafmittels).

Man kann beobachten, daß die Serumelektrolyte Kalium, Natrium, Chlor und Calcium ebenso wie pH, Standard-Bikarbonat, Basen-Überschuß und Pufferbasen in Einzelfällen von der Norm abweichen, insgesamt gesehen liegen die Durchschnittswerte eines der Varianzanalyse unterzogenen Kollektivs von etwa 100 Patienten jedoch innerhalb der Grenzen der jeweiligen Normbereiche. Es ergibt sich somit kein Anhalt für eine direkte Einflußnahme von Schlafmittelvergiftung auf den Elektrolytstoffwechsel oder Säure-Basen-Haushalt, wie sie von manchen Autoren beobachtet wurde. Vielmehr werden in Einzelfällen auftretende Ionenverschiebungen auf Kreislaufstörungen und azidotische Entgleisung des Säure-Basen-Haushaltes zurückgeführt.

Dies wird unterstrichen durch die Tatsache eines mittels der Korrelationsrechnung erhaltenen signifikant positiven Zusammenhanges zwischen Na^+ und pH, Na^+ und Standard-Bikar-

bonat, Na^+ und Pufferbasen, Na^+ und Calcium, sowie Calcium und pH bzw. pCO_2 .
Ferner wird noch auf andere Faktoren hingewiesen, die möglicherweise einen Einfluß auf den Säure-Basen- und Elektrolythaushalt bei Schlafmittelvergiftungen haben. So werden statistisch auffällige Beziehungen zwischen der Latenzzeit und K^+ bzw. Calcium, Alter und Na^+ , pCO_2 , base-excess; Temperatur und pH, sowie zwischen Latenzzeit und Standard-Bikarbonat festgestellt.

Varianztabellen

Dabei bedeuten: SAQ = Summe der Abweichungsquadrate, MAQ = Varianz, Var.Nr. = Nummer der Variablen, FG = Freiheitsgrade, F = Varianzverhältnis, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, n.s. = nicht signifikant, zw. und i.d. Gruppen = zwischen und innerhalb der Gruppen

Vergleich von Schlafmittelvergiftungen mit E 605 - Vergiftungen (s. S. 37)

Var. Nr.	Art d. Varianz	SAQ	FG	MAQ	F	p
1	zw.d. Gruppen	,013	4	,003	,615	
	i.d. Gruppen	,488	94	,005		n.s.
	Gesamt	,501	98			
2	zw.d. Gruppen	208,141	4	52,035		
	i.d. Gruppen	4584,546	94	48,772	1,067	n.s.
	Gesamt	4792,687	98			
3	zw.d. Gruppen	,005	4	,001		
	i.d. Gruppen	,311	94	,003	,388	n.s.
	Gesamt	,316	98			
4	zw.d. Gruppen	,084	4	,021		
	i.d. Gruppen	,528	94	,006	3,756	<0,01
	Gesamt	,613	98			
5	zw.d. Gruppen	69,027	4	17,257		
	i.d. Gruppen	799,326	94	8,503	2,029	n.s.
	Gesamt	868,353	98			
6	zw.d. Gruppen	189,545	4	47,386		
	i.d. Gruppen	1474,637	94	15,688	3,021	<0,05
	Gesamt	1664,182	98			
7	zw.d. Gruppen	124,026	4	31,006		
	i.d. Gruppen	2232,130	94	23,746	1,306	n.s.
	Gesamt	2356,156	98			
8	zw.d. Gruppen	1462,651	4	365,663		
	i.d. Gruppen	61066,642	94	649,645	,563	n.s.
	Gesamt	62529,293	98			
9	zw.d. Gruppen	681,826	4	170,457		
	i.d. Gruppen	23614,133	94	251,214	,679	n.s.
	Gesamt	24295,959	98			
10	zw.d. Gruppen	1295,032	4	323,758		
	i.d. Gruppen	38511,958	94	409,702	,790	n.s.
	Gesamt	39806,990	98			
11	zw.d. Gruppen	,615	4	,154		
	i.d. Gruppen	22,561	94	,240	,641	n.s.
	Gesamt	23,176	98			

1 = K⁺, 2 = Na⁺, 3 = pH, 4 = pCO₂, 5 = Standard-Bikarbonat, 6 = Basen-Überschuß, 7 = Pufferbasen, 8 = RR systolisch, 9 = RR diastolisch, 10 = Puls, 11 = Latenzzeit

Schweregrade aller Schlafmittelvergiftungen (s. S. 29)

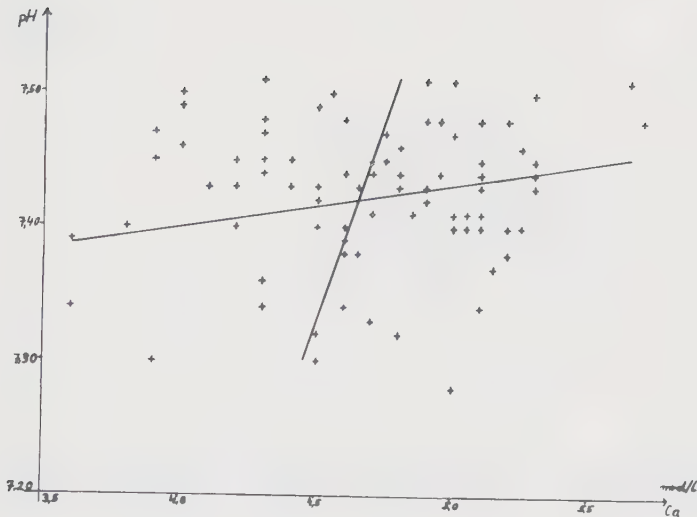
Var. Nr.	Art d. Varianz	SAQ	FG	MAQ	F	p
1	zw.d. Gruppen	,024	4	,006	1,319	n.s.
	i.d. Gruppen	,397	86	,005		
	Gesamt	,421	90			
2	zw.d. Gruppen	269,310	4	67,328	1,462	n.s.
	i.d. Gruppen	3959,217	86	46,037		
	Gesamt	4228,527	90			
3	zw.d. Gruppen	,009	4	,002	,821	n.s.
	i.d. Gruppen	,249	86	,003		
	Gesamt	,258	90			
4	zw.d. Gruppen	,023	4	,006	1,256	n.s.
	i.d. Gruppen	,401	86	,005		
	Gesamt	,424	90			
5	zw.d. Gruppen	54,103	4	13,526	2,034	n.s.
	i.d. Gruppen	571,798	86	6,649		
	Gesamt	625,901	90			
6	zw.d. Gruppen	75,955	4	18,989	1,785	n.s.
	i.d. Gruppen	915,000	86	10,639		
	Gesamt	990,956	90			
7	zw.d. Gruppen	205,345	4	51,336	2,421	<0,05
	i.d. Gruppen	1823,951	86	21,209		
	Gesamt	2029,297	90			
8	zw.d. Gruppen	4135,219	4	1033,805	1,804	n.s.
	i.d. Gruppen	49275,220	86	572,968		
	Gesamt	53410,439	90			
9	zw.d. Gruppen	961,231	4	240,308	1,141	n.s.
	i.d. Gruppen	18111,296	86	210,596		
	Gesamt	19072,527	90			
10	zw.d. Gruppen	1774,895	4	443,724	1,236	n.s.
	i.d. Gruppen	30878,401	86	359,051		
	Gesamt	32653,297	90			
11	zw.d. Gruppen	1,588	4	,397	1,891	n.s.
	i.d. Gruppen	18,062	86	,210		
	Gesamt	19,650	90			

1 = K⁺, 2 = Na⁺, 3 = pH, 4 = pCO₂, 5 = Standard-Bikarbonat, 6 = Basen-Überschuß, 7 = Pufferbasen, 8 = RR systolisch, 9 = RR diastolisch, 10 = Puls, 11 = Latenzzeit

Schweregrade der Barbituratvergiftungen (s. S. 41)

Var. Nr.	Art d. Varianz	SAQ	FG	MAQ	F	p
1	zw. d. Gruppen	,007	3	,002		
	i. d. Gruppen	,262	50	,005	,420	n.s.
	Gesamt	,269	53			
2	zw. d. Gruppen	302,115	3	100,705		
	i. d. Gruppen	2306,922	50	46,138	2,183	n.s.
	Gesamt	2609,037	53			
3	zw. d. Gruppen	,008	3	,003		
	i. d. Gruppen	,171	50	,003	,799	n.s.
	Gesamt	,180	53			
4	zw. d. Gruppen	,029	3	,010		
	i. d. Gruppen	,256	50	,005	1,917	n.s.
	Gesamt	,285	53			
5	zw. d. Gruppen	23,879	3	7,959		
	i. d. Gruppen	282,330	50	5,646	1,410	n.s.
	Gesamt	306,209	53			
6	zw. d. Gruppen	34,333	3	11,444		
	i. d. Gruppen	466,801	50	9,336	1,226	n.s.
	Gesamt	501,134	53			
7	zw. d. Gruppen	138,957	3	46,319		
	i. d. Gruppen	630,843	50	12,617	3,671	<0,05
	Gesamt	769,801	53			
8	zw. d. Gruppen	4573,925	3	1524,642		
	i. d. Gruppen	30346,908	50	606,938	2,512	n.s.
	Gesamt	34920,833	53			
9	zw. d. Gruppen	1375,016	3	458,339		
	i. d. Gruppen	9184,243	50	183,685	2,495	n.s.
	Gesamt	10559,259	53			
10	zw. d. Gruppen	2196,624	3	732,208		
	i. d. Gruppen	19755,523	50	395,110	1,853	n.s.
	Gesamt	21952,148	53			
11	zw. d. Gruppen	,435	3	,145		
	i. d. Gruppen	11,919	50	,283	,608	n.s.
	Gesamt	12,354	53			

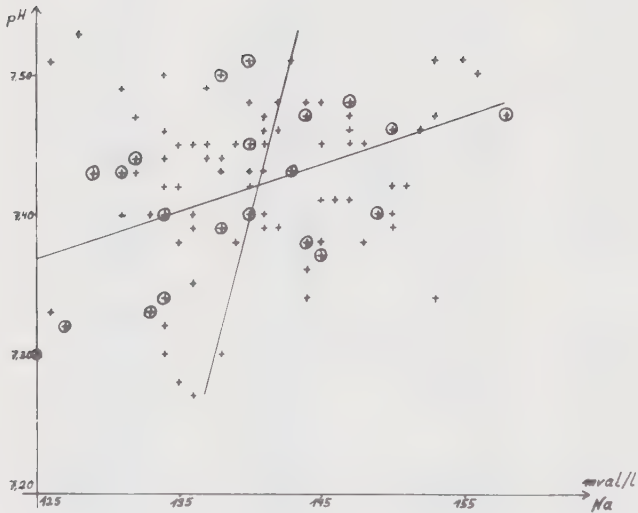
1 = K⁺, 2 = Na⁺, 3 = pH, 4 = pCO₂, 5 = Standard-Bikarbonat, 6 = Basen-Überschuß, 7 = Pufferbasen, 8 = RR systolisch, 9 = RR diastolisch, 10 = Puls, 11 = Latenzzeit



1. Korrelationsdiagramm Calcium/pH. Korrelationskoeffizient $r = 0,22$
($p < 0,05$) $X_m = 4,65$ $Y_m = 7,42$

Gleichung der Regressionsgeraden:

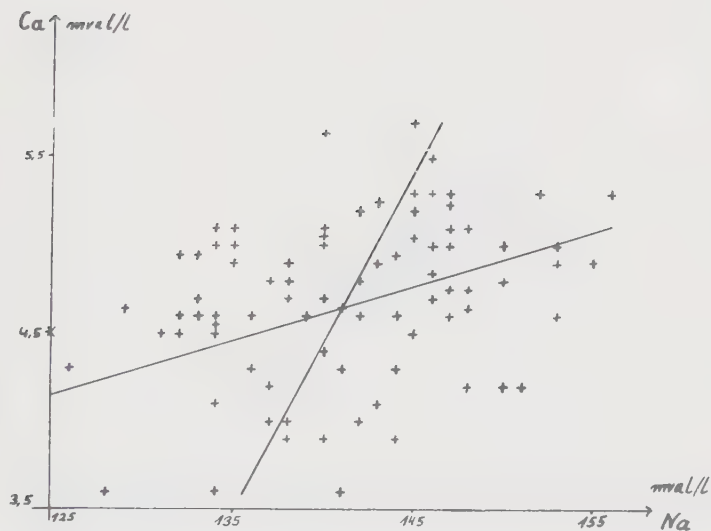
$y = 0,03x + 727,5$ $x = 1,60y - 725,42$. (Die Koordinaten sind verschoben und schneiden sich nicht im Nullpunkt).



2. Korrelationsdiagramm Na^+/pH . Korrelationskoeffizient $r = 0,30$
 ($p < 0,01$) $\bar{X}_m = 140,6$ $\bar{Y}_m = 7,42$

Gleichung der Regressionsgeraden:

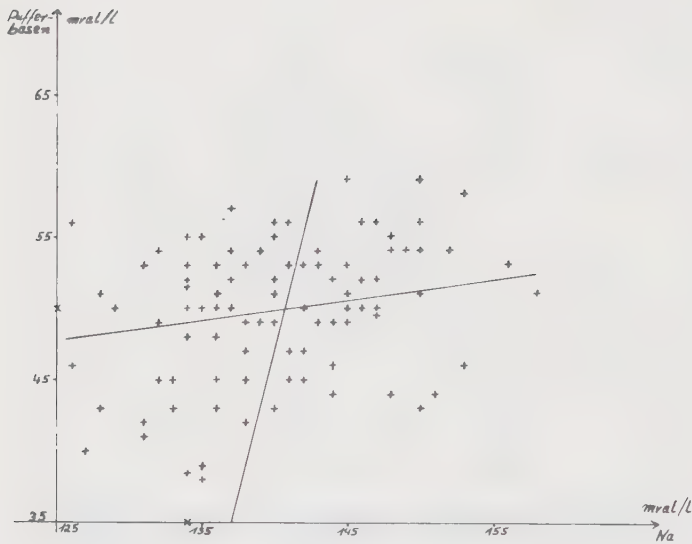
$y = 0,32x + 697$ $x = 0,28y - 64,2$. Die mit einem Kreis versehenen Streuungspunkte entsprechen den Werten der klinischen Schweregrade III und IV (Definition s. S. 29). Wie man sieht, haben die Werte der schweren Vergiftungsfälle keinen Einfluß auf die Lokalisation bzw. Form oder Richtungstendenz der Punktwolke.



3. Korrelationsdiagramm $\text{Na}^+/\text{Calcium}$. Korrelationskoeffizient $r = 0,39$
 ($p < 0,01$) $\bar{X}_m = 141$ $\bar{Y}_m = 4,64$

Gleichung der Regressionsgeraden:

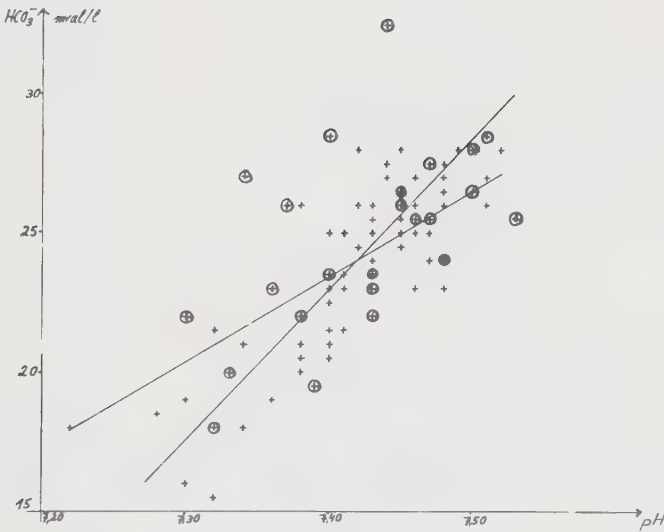
$$y = 3,09x + 27,9 \quad x = 0,05y + 118,5$$



4. Korrelationsdiagramm $\text{Na}^+/\text{Pufferbasen}$. Korrelationskoeffizient $r = 0,22$
($p < 0,05$) $X_m = 140,6$ $Y_m = 49,9$

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$y = 1,63x + 269,3 \quad x = 0,03y + 125,5$$

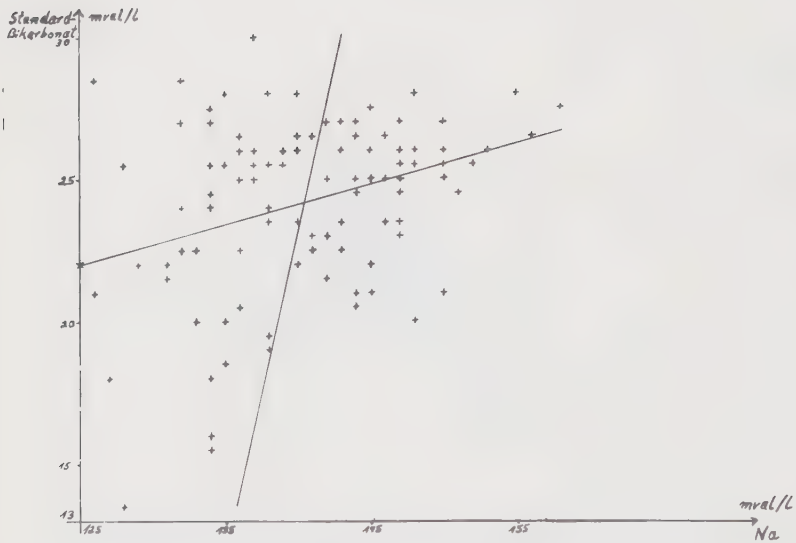


5. Korrelationsdiagramm für pH/Standard-Bikarbonat:

$$r = 0,71 \quad (p < 0,01) \quad X_m = 7,41 \quad Y_m = 24,0$$

Gleichung der Regressionsgeraden:

$y = 2,80x - 1837,8$ $x = 0,18y + 697,8$. Die mit einem Kreis umgebenen Koordinatenpunkte entsprechen den Wertepaaren der klinischen Schweregrade III und IV. Sie streuen ebenso wie die anderen Wertepaare und verändern die Form oder Lokalisation der Punktwolke nicht wesentlich.

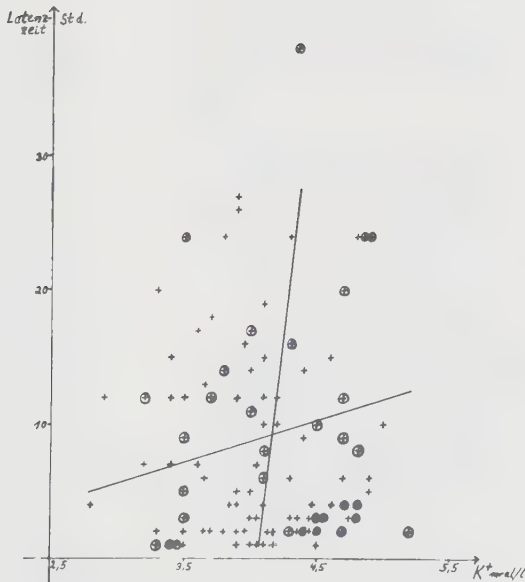


6. Korrelationsdiagramm für Na^+ /Standard-Bikarbonat.

Korrelationskoeffizient $r = 0,24$ ($p < 0,01$) $\bar{X}_m = 140,6$ $\bar{Y}_m = 24,2$

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$y = 1,05x + 93,8 \quad x = 0,06y + 127,2$$



7. Korrelationsdiagramm K^+ /Latenzzeit. Korrelationskoeffizient $r = 0,20$ ($p < 0,05$) $X_m = 4,17$ $Y_m = 9,3$

Gleichung der Regressionsgeraden:

$y = 0,03x - 3,5$ $x = 1,29y + 404,6$. Die Zeiteinteilung erfolgt in halben Stunden, deshalb die Häufung von Punkten auf Geraden parallel zur Abszisse. Für die mit Kreisen versehenen Punkte gilt das Gleiche, was für die in den Korr. Diagrammen Na^+/pH und pH /Standard-Bikarbonat analogen Wertepaare gesagt wird.

Korrelationskoeffizienten-Tabelle

	K ⁺	Na ⁺	Ca	Cl ⁻	pH	pCO ₂	Bic.	BE	PB	RR	Puls	Temp.	Lat.	Alt.
K ⁺														
Na ⁺	-0,01													
Ca	0,06	0,39												
		++												
Cl ⁻	-0,02	0,16	0,13											
pH	0,09	0,30	0,22	0,11										
		++	+											
pCO ₂	0,12	0,01	0,21	0,17	-0,21									
			+	+										
Bic.	0,00	0,24	0,16	0,16	0,71	0,17								
		++			++									
BE	0,06	0,02	0,20	-0,11	0,20	-0,00	0,23							
					+	+								
PB	-0,05	0,22	0,16	0,06	0,43	0,16	0,76	0,17						
		+			++	++								
RR	0,07	-0,04	0,20	0,06	0,09	-0,18	-0,12	0,12	-0,15					
		+												
Puls	0,02	-0,07	-0,04	-0,01	0,03	-0,08	0,03	0,01	0,10	0,05				
Temp.	0,11	-0,02	-0,00	0,07	0,33	-0,13	0,14	0,16	0,13	0,11	0,35			
					++						++			
Lat.	0,19	-0,17	-0,24	-0,16	-0,10	-0,06	-0,21	-0,07	-0,13	0,03	0,23	0,21		
	+		+			+					+			
Alt.	-0,13	-0,23	-0,17	0,01	0,01	-0,20	-0,04	0,21	-0,11	-0,33	-0,13	-0,13	-0,07	
		+				+		+		++				

Bei den mit einem + gekennzeichneten Korrelationskoeffizienten beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ und bei den mit ++ versehenen Werten ist $p < 0,01$.

Bic. = Standard-Bikarbonat, BE = Basen-Überschuß, PB = Pufferbasen, RR = systolischer Blutdruck, Temp. = Temperatur, Lat. = Latenzzeit, Alt. = Alter d. Patienten

X. LITERATURVERZEICHNIS

1. ASTRUP, P. Simple electrometric technique for determination of carbon dioxide tension in blood and plasma, total content in "separated" plasma at fixed carbon dioxide tension (40 mmHg). Scand.J.Clin. & Invest. 8 (1956) 33-43
2. ASTRUP, P. Erkennung der Störungen des Säure-Basen-Stoffwechsels. Klin. Wschr. 35 (1957) 749-752
3. ASTRUP, P., Quantitative treatment of acid-base disturbances.
K. ENGEL, The Lancet, May 14 (1960) 1036-1039
K. JØRGENSEN,
O. SIGGAARD-ANDERSEN
4. BAUM, P., The determination of ionized magnesium and its significance
R. CZOK, for clinical practice.
H. NIETH Klin. Wschr. 38 (1960) 90
5. BUTTLE, G.A.H., Alcohol and barbiturates.
H.J. FEARN, Brit.med. J. 1 (1953) 222
J.R. HODGES
6. BREWIN, E.G., Investigation of problems of acid-base equilibrium in
R.P. GOULD, hypothermia.
F.S. NASHAT, Guys Hosp. Rep. 104 (1955) 177-214
E. NEIL
7. CAVALLI-SFORZA, L. Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik.
2. Aufl., Stuttgart (1969)
8. COOKE, R.E., The extrarenal correction of alkalosis associated with
W.E. SEGAR, potassium deficiency.
D.B. CHEEK, J.Clin. Invest. 31 (1952) 798
F.E. COVILLE,
D.C. DARROW
9. DARROW, D.C., Changes in distribution of body water accompanying increase
H. YANNET and decrease in extracellular electrolyte.
J.Clin. Invest. 14 (1935) 266-275
10. DILLE, ALQUIST The synergism of ethylalcohol and sodium Pentobarbital.
J.Pharmacol. and Exper. Ther. 61 (1937) 385-392
11. EICHENHOLZ, A. Nature of acid-base disturbance in salicylate intoxication.
R.O. MULHAUSEN, Metabolism 12 (Feb 63) 164-75
P.S. REDLEAF
12. ELKINTON, J.R., Prolonged water deprivation in dog.
H. TAFFEL J.Clin. Invest. 21 (1942) 787-794
13. ELKINTON, J.R., Effects in man of acute experimental respiratory alkalosis and
R.B. SINGER, acidosis on ionic transfers in the total body fluids.
E.S. BARKER, J.Clin. Invest. 34 (1955) 1671-1690
I.K. CLARK

14. EVANS, C.L. Acid production in shed blood.
J. Physiol. (Lond.) 56 (1922) 146-156
15. FRICK, P.,
F. REUTTER,
H.K. v. RECHENBERG Hypovolemic shock following extravasation of plasma into
the interstitial space in poisoning with sedatives.
I. Schweiz. Med. Wschr. 92 (1962) 1061-65
16. GAMBLE, J.L. Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular
fluid.
Harv. Univ. Press, Cambridge Mass. 1950
17. GIEBISCH, G.,
L. BERGER,
R.F. PITTS The extrarenal response to acute acid-base disturbances of
respiratory origin.
J. Clin. Invest. 34 (1955) 231-245
18. GUEST, G.M.,
S. RAPOPORT Organic acid-soluble phosphorus compounds of the blood.
Physiol. Rev. 21 (1941) 410-433
19. HEGGLIN, R. Differentialdiagnose innerer Krankheiten
10. Aufl. (Georg Thieme Verlag) Stuttgart (1966)
20. HENZE, C. Zur Alkalithherapie der Veronalvergiftung.
Dtsch. med. Wschr. 46 (1936) 1878
21. HERMANN, A. Über atypischen Verlauf von Schlafmittelvergiftungen bei
gleichzeitigem Alkoholgenuß,
Med. Diss., Bonn (1954)
22. HOERNSTEIN, N. Über Schlafmittelvergiftungen
Med. Diss., Heidelberg (1942)
23. HUCKABEE, W.E. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic
metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and
of hyperventilation.
J. Clin. Invest. 37 (1958) 244-254
24. JETTER, MC LEAN Poisoning by the synergistic effect of phenobarbital and
ethyl alcohol.
Arch. Pathol. 36 (1943) 112
25. KLAUS, D. Diagnostik und Therapie von Störungen im Wasser- und
Elektrolythaushalt
Wiss. Beibl. Nr. 53 zur Mat. med. Nordm. (1968) 3-19
26. KUSCHINSKY, G.,
H. LÜLLMANN Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
2. Aufl., Stuttgart (1966)
27. KUTSCHERA-
AICHBERGER, H. Wiederbelebung mit einfachen Mitteln bei Barbituratvergif-
tungen
Therapiewoche 6 (1956) 246
28. LANDOIS-
ROSEMANN Lehrbuch der Physiologie des Menschen
28. Aufl. in 2 Bdn. München-Berlin 1960
29. LASSEN, N.A. Treatment of severe acute barbiturate poisoning by forced
diuresis and alkalisation of the urine.
Lancet II: 338 (1960) 342

30. LAWACZECK, H. Über die Dynamik der Phosphorsäure des Blutes
Biochem. Z. 145 (1924) 351-372
31. LEHNARTZ, E. Einführung in die chemische Physiologie,
11. Aufl. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959
32. LOENNECKEN, S. J. Akute Schlafmittelvergiftung-Behandlung mit modernen
Wiederbelebungsverfahren
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1965)
33. MARRI, R. Einiges über 214 akute Vergiftungsfälle mit Schlafmitteln
der Barbitursäurereihe
Samml. Verg. Band 10 C 51 (1939) 3
34. MARRIOT, H. L. Water and salt depletion (Croonian lectures).
Brit.M.J. 1 (Feb. 15, 1947) 245; (March 8, 1947) 285;
(March 15, 1947) 328
35. MATTHEW, H. et al. Acute barbiturate poisoning - a review of two years experience,
Quart. J. Med. 35 (Oct. 66) 542
36. MOESCHLIN, S. Klinik und Therapie der Vergiftungen.
4. Aufl. Thieme, Stuttgart (1964)
37. MOESCHLIN, S. Therapie akuter Vergiftungen
Vortrag während der 74. Tagung der deutschen Gesellschaft
für innere Medizin vom 22. bis 25. April 1968 in Wiesbaden
38. OHLSSON, A. Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Schlafmittel
auf den Blut-Calcium-Spiegel des Kaninchens
Diss.Med. Ak. Düsseldorf (1941)
39. OSTERHAUS, E. Research on behavior after ingestion of sodium barbital sub-
sequent alcohol intake and elimination of the administered
barbituric acid
Med. Welt 44 (1964) 2363-68
40. RAMSEY & HAAG The synergism between the barbiturates and ethyl alcohol
J. of Pharmacol. and Exper. Ther. 3 (1946) 313
41. REED, E. C.,
F. M. DRIGGS,
F. C. FOOTE Acute barbiturate intoxication
Annals of Int. Med. 37 (1952) 290
42. REIN-SCHNEIDER Physiologie des Menschen
15. Aufl. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1964)
43. ROBINSON, I. R. The active transport of water in living systems
Biol. Rev. 28 (1953) 158
44. SANZ, M. C. Ultramicromethods and standardization of equipment
Clinical Chemistry 3 (1957) 406-419
45. SCHMIDT, A. Schlafmittelvergiftungen
Med.Diss. Heidelberg (1938)
46. SCHOBESS, F. C. Über das Verhalten von Standardbikarbonat und aktuellem
pH während der Behandlung der Säuglingsintoxikation Köln
Med.Diss. Köln (1962)

47. SCHÖLMEICH, P. Aufgabe, Gliederung und Ausrüstung von Intensivpflege-
stationen. Vortrag während der 74. Tagung der Deutschen
Gesellschaft für innere Medizin vom 22. - 25. April 1968
in Wiesbaden
48. SIGGAARD-
ANDERSEN, O.,
K. ENGEL A new acid-base nomogram. An improved method for the
calculation of the relevant blood acid-base data.
Scand.J.Clin.Lab. Invest. 12 (1960) 177-86
49. SIGGAARD-
ANDERSEN, O. Acute experimental acid-base disturbances in dogs. An in-
vestigation of the acid-base and electrolyte content of blood
and urine.
Scand.J.Clin.Lab. Invest. (1962 a); Suppl. 66
50. SIGGAARD-
ANDERSEN, O. The acid-base status of the blood
3. Aufl., Kopenhagen (1967)
51. SIMMONDS, D.H. Acid-base alterations ad plasma potassium concentrations
Amer.J.Physiol. 197 (1959) 319-326
52. SINGER, R.B.,
A.B. HASTINGS An improved clinical method for the estimation of disturban-
ces of the acid-base balance of human blood
Medicine (Baltimore) 27 (1948) 223-242
53. SINGER, R.B.,
J.R. ELKINTON,
E.S. BARKER,
J.K. CLARK Transfer of cellular cations during acute respiratory alkalosis
and acidosis experimentally produced in man.
J.Clin. Invest. 32 (1953) 604
54. SPRANGER, M. Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit durch Barbiturat-
Medikation und durch die Kombination Barbiturat/Alkohol
Med.Diss. München (1964)
55. STAIB, E. et al. Elektrolytveränderungen bei Narkosen mit Halothan im Ver-
gleich mit Pentothal und Äther.
Arzneimittelforschung 11 (1961) 1060 - 1066
56. SWAN, R.C.,
R.F. PITTS Neutralization of infused acid by nephrectomized dogs,
J.Clin. Invest. 34 (1955) 205-212
57. WEINIG, E.,
W. SCHWERD Alkohol-Barbiturat-Synergismus.
Fortschr. Med. 74 (1956) 497-499
58. WELT, L.G.,
W. HOLLANDER jr.,
W.B. BLYTHE The consequences of potassium depletion.
J.Chron.Diss. 11 (1960) 213-54

LEBENS LAUF

Ich, Günter-Ulrich Hane, wurde am 3.3.1944 in Mainz als Sohn des Rektors Karl Hane geboren. Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Nierstein, anschließend das Staatliche Neusprachliche Gymnasium in Oppenheim. Nach mittelmäßigen Leistungen brachte ich es ohne besondere Zwischenfälle bis zum Abschluß der Unterprima, als mich eine Krankheit zwang, meine schulische Laufbahn auf ein Jahr hin zu unterbrechen.

Ab Ostern 1963 besuchte ich die Oberprima der obengenannten Anstalt. Mit Erhaltung der Reife immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Mainz. 1966, nach 5 Semestern, bestand ich die ärztliche Vorprüfung und legte am 16. Dezember 1969 das ärztliche Staatsexamen ab. Nach 12 Monaten Medizinalassistentenzeit am Kreiskrankenhaus Jugenheim a.d.B. erhielt ich am 31. Januar 1971 die Approbation als Arzt. Am 27.5.71 heiratete ich die Volksschullehrerin Frauke Dahl in Wiesbaden.

